

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

768
N°

POUR LE

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BELLET Barthélémy Marcel

Né le 6 Octobre 1907

à Le Bourdeleix, Commune de S'-Amand-Le-Petit

UNE MEDICATION
SYMPATHICOMIMETIQUE
EUPHORISANTE

(LE SULFATE DE PHÉNÉDRINE)

Président : M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Editions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS 1938

807

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BELLET Barthélémy Marcel

Né le 6 Octobre 1907

à Le Bourdeleix, Commune de St-Amand-Le-Petit

UNE MEDICATION SYMPATHICOMIMETIQUE EUPHORISANTE

(LE SULFATE DE PHÉNÉDRINE)

Président : M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS 1938

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LEROUX
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique chirurgicale	CUNEO
	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	CHEVASSU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	JEANNIN
	LÉVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Clinique cardiologie	LAUBRY
Assistance Médico-sociale	N.
	HAZARD
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON
	OLIVIER
	SANNIÉ
	VERNE
Clinique de Neuro-chirurgie	Clovis VINCENT



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

MELINE Pathologie chirurgicale.
 MARIETY Pathologie médicale.
 MENARD (Henri) Pathologie médicale.
 MERNARD (Et.) Pathologie médicale.
 MESANÇON (J.) Hydrologie.
 MOULIN Pathologie médicale.
 MULLIARD Histologie.
 MATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 MOSTE Pathologie médicale.
 MOGNON Physique.
 MEY Urologie.
 MUNK Pathologie chirurgicale.
 MAILLIARD Parasitologie.
 MASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale.
 MAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 MIROUD Histologie.
 MAGUENAU Pathologie médicale.
 MALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 MUGUENIN Anatomie pathologique.
 MOANNON Hygiène.
 MOCOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mile J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III . — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-			
VALLERY-RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin Chef des services d'hygiène de la Préfecture de Police
Conseiller sanitaire technique au Ministère
de la Santé publique
Officier de la Légion d'honneur

*Nous apprécions tout l'honneur que
nous fait Monsieur le Professeur TANON
en acceptant de présider notre thèse.
Qu'il veuille bien nous permettre de lui
exprimer nos respectueux remercie-
ments.*

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Esprit fait de justice et de sagesse, dont
le souvenir est si vivant en moi*

A MA MERE

A MA FEMME

A MES AMIS

A Monsieur LE DOCTEUR Ch. AUBERTIN

Professeur agrégé
Chargé de cours de Clinique annexe
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous accueillir dans son service avec sa grande bonté, pendant trois ans; nous le prions de vouloir agréer toute notre respectueuse gratitude.

A Monsieur LE DOCTEUR Robert LEVY

Ancien Interne des hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Assistant du Docteur Ch. AUBERTIN. Agrégé.

Auprès duquel nous avons trouvé pendant plusieurs années un accueil si bienveillant; nous le prions d'accepter ce faible hommage de notre attachement.

A mes Maîtres de l'Ecole préparatoire
de Médecine de Limoges

A mes Maîtres de l'Hôpital de Limoges

UNE MEDICATION SYMPATHICOMIMETIQUE EUPHORISANTE LE SULFATE DE PHENEDRINE

AVANT-PROPOS

Un psychanaliste rappelait avec humour que la psychothérapie ne consiste pas simplement à taper sur l'épaule de son malade et à lui dire : « Allons ! Allons ! un peu de courage, vous verrez que tout ira mieux ! »

Mais l'investigation psychanalytique demeure le domaine d'un petit nombre et devant la foule des psychasthéniques, des déprimés, des apathiques, des cyclothymiques, devant tous ces psychopathes frustes, dont la dureté de l'époque a exaspéré l'état constitutionnel, le médecin reste avec un arsenal médicamenteux et des moyens psychothérapiques souvent de bien peu de poids.

Aux uns, il administrera l'acide phosphorique, acidifiant des humeurs, la strychnine, la caféine, la noix de kola, la lécithine ; aux autres, les extraits surrénaux, hépatiques, les hormones génitales, même de synthèse.

En définitive le malade reste dans son état de psychose ou de névrose plus ou moins grave et ne guérit que très lentement parce qu'à aucun moment, il n'a ressenti cette *bouffée euphorisante* à quoi il aspire et qui lui aurait permis de rentrer de plein pied dans la vie normale avec ce qu'elle comporte de soucis, de responsabilités, de conflits moraux, de fatigue physique.

Cet auxiliaire de la psychothérapie, les neuro-psychiâtres américains et anglais pensent l'avoir trouvé dans le sulfate de phénédrine, corps sympathicomimétique dont l'action est nettement euphorisante, autant physique que morale et apparaît dans les heures qui suivent la prise du médicament. Ce corps n'est connu jusqu'ici en France que de quelques initiés et nous avons pensé faire un travail utile en essayant pour notre faible part d'attirer sur lui l'attention.

La gamme des indications du sulfate de phénédrine est très riche. Elle comprend aussi bien le sujet normal passagèrement fatigué ou ayant besoin d'une stimulation rapide et momentanée pour un travail cérébral, physique, pénible, une épreuve difficile, un examen, que le schizophrénique, le déprimé, l'asthénique chronique, dont le médicament hâte la guérison et auquel il facilite la reprise de la tâche quotidienne.

A côté des psychoses et des névroses, les indications de ce corps s'étendent encore à toute une série d'affections organiques où l'activité se trouve ralentie : les narcolepsies et les cataplexies, la maladie de Parkinson, les myasthénies graves...

Les indications en sont donc connues dans leurs grandes lignes et les travaux étrangers parus depuis 1931 sur cette médication sont très nombreux.

A ces travaux américains et anglo-saxons solides, mais parfois trop systématiques, l'Ecole neuro-psychiatrique française va certainement apporter le frein de son sens critique, une appréciation plus nuancée des faits.

Par ailleurs, de nombreux points cliniques et pharmacodynamiques restent encore à préciser, surtout quant à l'action exacte de la drogue sur le système nerveux, tant il est vrai, en Médecine, qu'il est souvent « plus difficile de comprendre que de guérir ».

Historique

Le sulfate de Beta-phénylisopropylamine, plus connu aux Etats-Unis et en Angleterre sous le nom de benzédrine (1) a reçu aussi les dénominations de sulfate d'isomyne, de sulfate de phénédrine.

La Beta-phénylisopropylamine a été découverte en 1931 par Munch et Hartung et considérée comme un mélange de deux isomères, dont la constitution chimique est voisine de celle de l'adrénaline et de l'éphédrine. C'est une substance volatile, douée de propriétés vaso-constrictives, exerçant une action astringente sur la muqueuse nasale (Bertholet, Byrne, Scarano, 1933). C'est à cette époque qu'on lui reconnut une action sur le système nerveux végétatif, élevant la pression sanguine et qui, lorsqu'elle est administrée dans la seconde partie de la journée, peut donner de l'insomnie. En 1933, le *sulfate* de Beta-phénylisopropylamine, corps cristallisé, fut introduit en thérapeutique, son emploi étant plus facile que celui d'un corps volatile.

L'insomnie, provoquée dans certains cas par le médicament, amena Prinzmetal et Bloomberg à l'essayer dans la narcolepsie avec une action supérieure à celle de l'éphédrine (1935).

Bientôt, les malades ainsi traités signalèrent qu'indépendamment de l'action d'arrêt sur les crises de sommeil, le médicament leur donnait une impression de bien-être et d'augmentation de l'énergie.

D'autre part, People et Guttmann étudiaient l'emploi du produit comme hypertenseur et rapportaient aussi les mo-

(1) Le mot « Benzédrine » étant une marque de fabrique appartenant aux Laboratoires SMITH, KLINE et FRENCH, U. S. A., ne sera pas employé dans cette thèse.

difications du tonus général (1936). Myerson étudiait alors l'action du sulfate de phénylisopropylamine sur le tonus et la fatigue chez les sujets normaux et chez des « nerveux » (1936).

Nathanson précisait l'action stimulante sur le système nerveux central des sujets normaux.

Cette action stimulante incitait naturellement à son emploi dans les états de dépression, dans certaines psychoses, dans la maladie de Parkinson (1937).

L'intérêt suscité par le produit aux Etats-Unis, en Angleterre, a été considérable, donnant lieu quelquefois de la part des malades à des abus, contre quoi s'élevèrent les médecins des deux pays. En France, faute du produit chimique, quelques essais seulement ont été faits. En 1937, signalons le travail publié par J. Delmond et R. Vercier (Hôpital Henri Rousselle), le « Mouvement Médical » consacré par le Professeur Pagniez au médicament dans la « Presse Médicale » (Août 1937). Sedallian (de Lyon) a fait à son tour des essais intéressants au début de 1938.

Le sulfate de Beta-phénylisopropylamine est donc utilisé en clinique depuis 5 ans, et la liste des publications, déjà longue, s'accroît chaque jour.

Le recul du temps semble suffisant pour qu'on puisse dire qu'il s'agit d'une médication sans toxicité, dont les incidents de cure (inhérents à tout produit d'ordre chimiothérapique) n'ont jamais eu de suites définitives fâcheuses pour le malade. Les contrindications du sulfate de phénédrine ont été soigneusement étudiées.

Reprenant le vœu des initiateurs de cette médication, nous souhaitons que l'usage en soit prescrit et surveillé par le médecin et nous sommes persuadés que, ainsi protégée contre les abus, son action euphorisante sur l'activité physique et mentale sera pour le médecin comme pour son malade extrêmement précieuse.

Etude pharmacodynamique du Sulfate de Phénédrine

Le sulfate de phénylisopropylamine a été étudié au point de vue pharmacodynamique dès 1931 par Hartung et Munch qui décrivent son action sur la pression sanguine du chien et déterminèrent la dose mortelle chez le rat et le lapin. Alles, puis Alles et Prinzmetal (1933) montrèrent qu'il possède une faible action hypertensive et bronchodilatatrice chez le chien et le chat et qu'en plus il augmente le tonus respiratoire et réveille l'animal anesthésié. L'action chez le chien fut confirmée par Pedden, Tainter et Cameron (1935), puis par Cameron et Tainter (1936).

Administré par voie buccale ou parentérale à l'homme, il augmente la pression artérielle de façon modérée en intensité et en durée. Cette action fut décrite pour la première fois par Piness, Miller et Alles (1930) et confirmée par Prinzmetal et Bloomberg, Myerson et Ritvo, Peoples et Guttmann, et Myerson, Loman et Dameshek. La stimulation du système nerveux par le sulfate de phénédrine a été observée par Myerson (1936), Nathanson, etc...

Ces auteurs admettent que le produit est sympathicomimétique. Par contre, Detrick, Millikan, Modern et Thienes estiment que ce n'est ni une véritable drogue sympathicomimétique, ni un stimulant musculaire typique. Il semble, pour eux, occuper une place entre l'éphédrine, que Tainter désigne comme pseudosympathicomimétique, et la synéphrine qu'il désigne comme musculotrope. Le travail de Myerson, Loman et Dameshek fournit notamment de nombreuses données sur les effets du produit sur le pouls, la

pression sanguine, la pression du liquide céphalo-rachidien, le métabolisme basal, les éléments figurés du sang.

Les expérimentations ont été faites sur des sujets atteints de démence précoce, mais parfaitement soumis et passifs.

Pression sanguine: A la dose de 9 à 50 mgr. par voie sous-cutanée, on note une élévation nette de la pression systolique, moindre de la pression diastolique, atteignant son maximum en 11 à 85 minutes et revenant à la normale en 1½ h. à 8 heures.

Pouls : Le nombre des pulsations a tantôt augmenté, tantôt diminué avec parfois de l'arythmie et des extrasystoles, le pouls étant plus fort pendant l'élévation de la pression.

Pression du L. C. R. : La pression s'est élevée dans tous les cas de 25 à 40 mm d'eau.

Ce corps est donc semblable à l'adrénaline au point de vue de ses effets vasculaires, quoique cette dernière drogue agisse plus rapidement et plus nettement. Cependant, il est peu probable qu'une augmentation du flot cérébral puisse expliquer l'effet de stimulation cérébrale du produit. Les effets centraux du sulfate de phénédrine apparaissent comme dus à une action chimique directe sur le cerveau.

Effets sur le Métabolisme basal et la glycémie

Le métabolisme basal a été étudié avant et pendant l'administration du produit. Aucun changement significatif ne fut trouvé, en dépit du fait que certains patients (qui donnaient un compte-rendu complet de leurs réactions) notaient qu'après avoir pris la drogue, ils étaient en quelque sorte « échauffés ». Il n'y a aucun changement dans le métabolisme des hydrates de carbone ainsi que le montre l'absence d'élévation du sucre sanguin pendant la prise du sulfate de phénédrine.

Tonus intestinal

Le sulfate de phénédrine a une action antispasmodique intéressante sur le muscle spasmé.

Association avec la méthylcholine, l'atropine, l'amytal

Lorsqu'on associe le sulfate de phénylisopropylamine avec la méthylcholine, l'effet hypertenseur de ce dernier corps apparaît d'abord, puis il est suivi par une augmentation de la pression lorsque l'effet de la méthylcholine diminue.

Lorsqu'on utilise l'atropine, l'élévation de la pression devient souvent extrême. Avec l'amytal, la période de narcose est diminuée, ainsi que Alles et Prinzmetal l'avaient déjà montré sur l'animal anesthésié, et l'effet dépresseur de ce produit est amoindri par le sulfate de phénédrine.

Réactions physiologiques

Elles sont variables, imprévisibles et paradoxales ; aucunes n'ont été signalées comme dangereuses.

Il s'agit en effet de réactions du système neuro-végétatif au médicament. Il réagit au médicament soit dans le sens d'une excitation sympathique, soit dans le sens d'une excitation parasympathique, selon les individus.

On a pu constater :

- A — Peau, muqueuses et système vaso-moteur : rougeur de la face, sensation de chaleur, sueurs, froideur ou chaleur des mains, peau grasse, etc. . . .
 - B — Intestins et Vessie : augmentation de la fréquence des selles et de leur quantité ou bien constipation, crampes abdominales, augmentation ou diminution du débit urinaire.
 - C — Poids du corps : diminué dans beaucoup de cas.
 - D — Pression sanguine et pouls : augmentés ou diminués.
 - E — Respiration : inchangée.
 - F — Température : légère augmentation ou diminution.
 - G — Métabolisme basal : variable, mais peu touché.
 - H — Sucre et urée du sang : inchangés.
 - I — Reflexes rotuliens : augmentation occasionnelle.
 - J — Eléments figurés du Sang : pas de variation frappante en général.
-

Tolérance

Les auteurs américains et anglais, devant le large emploi fait dans leur pays du sulfate de phénylisopropylamine, se sont préoccupés des répercussions que l'usage habituel ou transitoire de ce corps pouvait avoir sur l'organisme.

Les expériences de Ehrich et Krumbhaar ont fourni les précisions nécessaires sur les troubles toxiques apportés par les fortes doses longtemps prolongées et sur les alternatives anatomo-pathologiques provoquées par l'injection sous-cutanée de doses mortelles. Les expériences ont porté sur 171 rats.

Trois groupes de rats blancs, de poids allant de 50 à 385 grammes, reçurent chaque jour une injection sous-cutanée de produit à des doses variant de 1 à 500 mgr. par kilo de poids corporel. L'administration fut continuée par période de 1½, 3 et 6 semaines. Les rats survivants furent sacrifiés et autopsiés 36 heures après la dernière injection. Un groupe témoin reçut une injection de sérum salé où ne reçut rien.

Dose mortelle minima

On détermina tout d'abord la dose mortelle. On la trouva varier avec le poids corporel selon le tableau suivant :

Poids en grammes	50—95	100—195	210—385
Dose minima mort. en milligr. par kilo	200	55	35

Les rats plus petits (plus jeunes) se montrèrent plus résistants à dose égale que de plus gros. En général, sans

tenir compte du poids, les rats moururent d'autant plus rapidement que la dose était plus grande. Ils moururent paisiblement, sans tremblements ni convulsions. On observa une tolérance à l'administration prolongée : si les animaux survivaient à des doses de 20 à 150 mgr. par kilo pendant 4 à 20 jours, la dose mortelle minima était portée à 300 à 500 mgr par kilo.

Aspect général

Environ cinquante minutes après la première injection, les rats commencèrent à courir, à ronger les barreaux de leur cage, à faire des éclaboussures avec leur eau de boisson. L'intensité de cette agitation variait avec la dose. Les rats recevant de 1 à 5 mgr par kilo étaient parfaitement calmes après 6 ou 7 heures ; ceux recevant de 5 à 20 mgr. montrèrent un certain degré d'agitation après cette période, tandis que ceux qui avaient reçu de 20 à 80 mgr. étaient toujours modérément ou très agités. Les rats à qui furent données des doses d'emblée excessives avaient des mouvements bizarres, se mettant, par exemple, à courir en rond ou à reculons, battant l'air ou tombant à la renverse. Le degré d'agitation tendait à diminuer après une ou deux semaines de doses répétées. On observa aussi de la diarrhée et de la dilatation pupillaire.

Poids

Les courbes de poids de 16 rats recevant le produit furent comparées avec des courbes normales, lorsqu'on remarqua un arrêt transitoire de la croissance des animaux traités pendant une période de 3 à 4 semaines. Après cette période, la croissance redevint normale. On remarqua que les animaux en expérience ingéraient moins de nourriture que les animaux témoins et ce fait montre que l'absorption d'une moindre quantité de nourriture était un des facteurs de la diminution de poids.

Etude du sang

Action sur les globules rouges et blancs : L'examen pratiqué 24 heures après la dernière injection donna les résultats suivants :

Globules rouges

Dose mgr/Kilo	Nombre de jours de traitement	Augmentation pour cent
2— 5	16	40 %
20	16—23	50 %
40—80	43	55 %

L'augmentation des globules blancs fut moins importante que celles des globules rouges. Le chiffre des globules rouges revient à la normale en 30 jours.

Urée sanguine : Pour les rats recevant de 1 à 20 mgr. par kilo, l'urée sanguine resta dans les limites normales. Ceux qui reçurent de 40 à 80 mgr. par kilo montrèrent une augmentation provoquée sans conteste par l'injection.

Autopsie

L'examen post-mortem des animaux ayant reçu la dose mortelle montra souvent une contraction marquée et très délimitée du petit intestin, de la congestion du foie, de la contraction ou de la congestion de la rate, des hémorragies sous-pleurales des poumons. La contraction de la rate fut rapportée au produit, tandis que la congestion du foie fut attribuée à une insuffisance circulatoire antérieure à la mort.

Examen histologique

Les rats qui ne moururent pas sous l'influence du produit ne montrèrent aucune lésion tissulaire en dépit de doses quotidiennes de 40 à 80 mgr. par kilo pendant 6 semaines.

Jamais, lorsque les rats survécurent à l'injection, il ne fut possible de trouver des zones de dégénérescence, de nécrose ou de calcification du myocarde, des artères, de la tunique musculaire de l'intestin, telles qu'on les trouve dans l'intoxication adrénalinique chronique. De même, on ne note aucune « dégénérescence parenchymateuse » des reins semblable à celle décrite après l'administration d'éphédrine.

Les rats tués après une semaine et demie et plus d'une dose de 25 mgr. par kilo montrèrent une augmentation du glycogène et une diminution de la graisse. Cependant, sur les rats mourant après une ou deux injections, ces changements ne furent pas observés mais ils apparaissaient lorsque la mort suivait six ou neuf doses croissantes.

Les conclusions des auteurs sont les suivantes :

- « 1°) La dose mortelle minima en injection sous-cutanée pour les rats est de 100 à 1.000 fois par kilo la dose buccale usuelle chez l'homme ».
- « 2°) La plus forte dose non toxique (c'est-à-dire celle qui ne produit aucune variation même transitoire) est environ de 10 à 50 fois par kilo la dose buccale usuelle chez l'homme ».
- « 3°) L'impossibilité de produire des lésions décelables avec des doses sub-mortelles chez le rat prouve qu'il existe une large marge de sécurité dans l'emploi en thérapeutique du produit ».

Au point de vue clinique, les auteurs, en général, sont d'accord pour admettre que, si le produit ne doit pas être pris (surtout pour certaines catégories de malades) en dehors de la surveillance médicale, les essais sont suffisamment nombreux qui montrent l'absence de toxicité du sulfate de phénédrine.

Dans une revue générale, I. Davies (Sept. 37) rappelle différents incidents de cure qui ont été signalés depuis 1935 par les expérimentateurs.

En 1936 Anderson et Scott ont noté chez quelques malades des phénomènes de choc cardio-vasculaire, palpitations, chute de la tension, douleurs précordiales, mais sans

aucun accident mortel. Myerson, Loman et Damesher, donnant les très fortes doses de 9 à 50 mgr. par voie sous-cutanée, eurent sur 80 cas six arythmies légères. Ces auteurs sont d'accord pour ne pas administrer le produit sans examen aux sujets âgés.

L. Simpson a noté une augmentation des globules blancs et rouges et pense que ce phénomène est semblable à celui provoqué par l'éphédrine. I. Davies rapporte une observation personnelle d'adénome aplastique suivie de guérison. Sargant et Blackburn n'ont noté qu'un cas d'intolérance (palpitations, sueurs profuses) dans un groupe important de malades du Maudsley Hospital. La question de l'action du produit sur le système hématopoiétique a fait l'objet d'un travail très complet de Schube, Raskin et Campbell (1937). Ils ont divisé leurs sujets (ne comprenant que des individus normaux et au nombre de 56 hommes et de 30 femmes de 17 à 55 ans) en trois groupes. Le premier reçut 10 mgr. par jour (voie orale) pendant 1 mois et l'examen sanguin hebdomadaire eut lieu pendant cette expérimentation et dans les semaines qui suivirent.

Le deuxième groupe reçut la même quantité de produit et fut examiné 6 à 12 mois après.

Le troisième groupe reçut 30 mgr. par voie sous-cutanée pendant 14 jours et l'examen sanguin eut lieu 6 à 12 mois après.

De cette étude très approfondie ils conclurent qu'il fut impossible de montrer une altération permanente des éléments figurés du sang soit pendant l'administration du produit, soit longtemps après. A dose raisonnable le sulfate de phénédrine ne présente aucun danger, mais il peut évidemment y avoir des réactions individuelles au médicament.

Myerson, Loman et Dameshek ont par contre noté une augmentation des globules du sang. Ils l'attribuent à une action semblable à l'effet de constriction de l'adrénaline sur la rate. L'absence de formes jeunes de globules rouges ou blancs montre bien qu'il s'agit d'une action mécanique et

non d'une excitation des organes hématopoiétiques. Cette polyglobulie diminue spontanément dès la cessation du traitement et le pronostic est très favorable.

Il n'y a pas d'action sur le métabolisme basal (Golla) ; le taux du sucre sanguin n'est pas touché (Peoples et Guttmann, 1936). D. O'Connor a rapporté un cas de spasme phinctérien transitoire, fait que l'on retrouve dans la toxicologie de l'éphédrine.

Etude clinique

Nous étudierons successivement l'effet que produit le sulfate de phénédrine chez :

- 1°) — les sujets normaux (action sur l'état psychique et l'état physique),
- 2°) — les malades mentaux (asthénie, dépression, anxiété, psychonévroses, etc.),
- 3°) — les narcoleptiques,
- 4°) — les Parkinsoniens post-encéphalitiques et séniles,
- 5°) — les myasthéniques graves,
- 6°) — les hypotendus orthostatiques,
- 7°) — les spasmes gastro-intestinaux et le mal de mer.

Nous donnerons ensuite les contrindications et la posologie.

*
**

Les indications du sulfate de phénylisopropylamine peuvent apparaître multiples et disparates et le médicament risquerait d'encourir le scepticisme que l'on accorde généralement aux panacées. En réalité, en dehors de l'action spéciale sur le tube digestif (et que volontairement nous ne faisons qu'effleurer), dans toutes les indications, le produit se caractérise comme une médication euphorisante et le trait commun à tous ses malades est la *dépression intellectuelle ou physique*.

Action sur les sujets normaux

Nathanson a étudié systématiquement les réactions de 55 membres du personnel dirigeant et des techniciens de laboratoire de l'Hôpital de Los Angeles (Février 1937). Chacun d'entre-eux reçut des instructions très précises que nous reproduisons in extenso, tant elles nous paraissent typiques de l'esprit méthodique américain.

Questionnaire

Le but de cette expérimentation est de déterminer le type et le degré de réaction consécutive à l'administration des tablettes qui vous seront remises. On espère que vous ferez une analyse attentive des réactions physiques et mentales qui pourraient survenir pendant cette expérimentation. Si quelque réaction est observée, il serait intéressant que l'intensité en soit notée de la manière suivante : 1+ indiquera une réaction légère, 4+ un effet intense, et les chiffres 2+ ou 3+ exprimeront les réactions intermédiaires. Il sera bon de comparer votre état physique et mental du jour de l'expérience avec votre état physique et mental d'un jour ordinaire.

- 1°) *Y-a-t-il évidence d'une augmentation d'énergie, d'une augmentation de désir et de capacité de travail ?*
- 2°) *Quelles ont été les réactions pour votre travail journalier, au point de vue fatigue ?*
- 3°) *De nombreux sujets normaux se sentent fatigués à certains moments de la journée. Si cette réaction est fréquente chez vous, a-t-elle été modifiée aujourd'hui ?*
- 4°) *Avez-vous été plus loquace ?*
- 5°) *Sécheresse de la bouche ?*

- 6°) Sueurs ?
7°) Appétit : diminué ? augmenté ?
8°) Effet sur le sommeil (on répondra sur ce point le lendemain matin).
9°) Avez-vous ressenti quelque signe de :
— euphorie (sensation de bien-être)
— sentiment de gaieté
— dépression
10°) Activité mentale : quand vous examinez la période suivant l'absorption des tablettes, avez-vous observé quelques effets sur les processus mentaux, soit en augmentation d'activité, soit en diminution?
11°) D'autres réactions seront éventuellement notées, telles que céphalées, nausées, tremblements, palpitations, ou tout effet non mentionné.
12°) Si une réaction arrive, notez si possible le temps approximatif d'apparition et de disparition.

Nom :

Il est indispensable que le nom soit noté, sans cela le type de tablette administré ne serait pas connu et l'expérience n'aurait aucune valeur.

Le produit fut administré de deux manières, soit une tablette (10 mgr.) avant le déjeuner, une autre avant le dîner, soit en une fois avant le déjeuner.

55 sujets reçurent du produit et 25 reçurent des tablettes inactives de lactose de même apparence.

Les réactions furent très variées, elles ne furent douteuses nettement que dans 8 cas.

L'effet le plus fréquent fut une sensation de bien-être et de gaieté (plus de $\frac{2}{3}$ des sujets).

Quelques-unes des expressions employées pour noter ces impressions sont typiques : « énergie augmentée, comme si je ne pouvais tenir en place, aller assez vite » — « je n'avais pas trace de la fatigue habituelle » — « j'ai fait aujourd'hui des choses que je n'aimais pas faire d'habitude et qui, aujourd'hui, me rendaient presque joyeux » — « je n'ai pas eu

ma période habituelle de somnolence après le déjeuner » — « sensation de bien-être, rien ne me semblait impossible à faire » — « j'aurais voulu arrêter ceux que je rencontrais et leur parler » — « je me sentais de l'amitié pour tout le monde » — « j'étais capable d'organiser mon travail de façon rapide et efficace » — « mon esprit a été clair toute la journée »....

Quelques réactions désagréables furent notées, sécheresse des mains (16 cas), palpitations (7 cas), légère céphalée (11 cas), nausée (5 cas), dysurie (4).

La plupart des effets commencèrent dans les trente minutes à une heure après l'ingestion de la drogue. La durée de l'action fut notée avec moins de netteté, en général elle dura de 7 à 12 heures.

Quant au groupe témoin (25 sujets) ayant reçu des tablettes inactives de lactose, 21 (84%) notèrent l'absence de toute réaction ; des 4 autres, trois eurent une euphorie légère et le dernier eut une sensation de palpitations transitoire.

Le tableau suivant résume bien les résultats obtenus.

	Nombre	%
Augmentation d'énergie, désir et capacité de travail	30	54,5
Réaction au travail du point de vue fatigue :		
a) fatigue moindre	34	62,0
b) « augmentée	10	18,0
c) pas d'effet	11	20,0
Période habituelle d'épuisement abolie	21	38,0
Loquacité augmentée	31	56,0
Euphorie, sensation de gaieté	37	67,0
Dépression	4	7,0
Activité mentale et efficience :		
a) augmentée	23	42,0
b) diminuée	2	3,6
Sécheresse de la bouche	34	62,0
Sueurs	27	50,0
Appétit diminué	27	50,0
» augmenté	5	9,0
Insomnie (en général légère ou modérée) ..	17	30,0

Dans leur statistique, Guttman et Sargant (Maudsley Hospital, 1937) ont réservé une large place à l'étude des sujets sains. Ils leur ont administré de 10 à 30 mgr. du produit. Les sensations ont d'ailleurs été différentes selon les sujets. La majorité a constaté une stimulation psychique et générale : confiance en soi augmentée, initiative, décisions facilement prises, loquacité et quelquefois agitation.

Les processus de la pensée sont accélérés sans diminution de l'attention, de la concentration ou du jugement et certains traits de la personnalité, retards, indécision, petite dépression, hésitation sont nettement corrigés.

Les collègues médecins des auteurs, qui avaient pris du médicament, ont trouvé qu'il facilitait certains travaux tels que la lecture ou la prise d'une observation ; il aide aussi à dissiper la fatigue qui suit un travail excessif ou pénible ; il facilite la conversation, surtout quand elle nécessite une pensée rapide, qu'il faut parler avec conviction ou abondance.

L'insomnie est assez souvent rencontrée, mais ce n'est pas une insomnie désagréable. Un sujet notait « qu'il était étendu avec satisfaction dans son lit » alors que l'agitation que donne l'insomnie à certains nerveux est insupportable. Le sujet se lève le matin dans un état d'activité et de fraîcheur bien différent de celui qui suit le manque de sommeil.

Parmi les sujets ne présentant que des troubles psychiques extrêmement frustes, trois catégories semblent retirer un grand profit de la drogue : les obsédés légers, les hésitants, les cyclothymiques, pour qui la médication est nettement euphorisante.

Davidoff et Reifenstein ont étudié le produit (10 à 30 mgr) sur 9 individus normaux, sept montrèrent une augmentation d'activité intellectuelle, de la loquacité, et neuf une augmentation à la fois de l'activité physique et de l'efficacité générale. En outre cinq sujets montrèrent un état d'irritation augmenté. Trois des 9 sujets se plaignaient de fatigue durant l'administration du produit, mais plusieurs autres qui étaient fatigués antérieurement, se trouvèrent

soulagés. Deux autres redemandèrent du produit après la fin de l'expérience.

Les incidents enregistrés furent : congestion de la face, sensation généralisée de chaleur, sueurs, céphalée, augmentation des sécrétions nasales, injection des conjonctives, sécheresse de la bouche et de la gorge, anorexie, perte de poids, tension des muscles, insomnie, etc. . . .

Les observations qui suivent groupent quelques-uns des cas favorables ou défavorables les plus typiques.

CAS 4. (E. R.) — La médication fut prise pendant quelques jours alors que le sujet souffrait d'une fatigue (anormale) causée par le manque de sommeil. En moins d'une heure il eut une sensation de chaleur sur tout le corps et de bien-être, et la fatigue sembla disparaître. On observa une tendance à la volubilité, un désir d'activité. Le sujet entreprit plusieurs petits travaux qui lui étaient habituellement désagréables et trouva du plaisir à les terminer. Il employait un langage fleuri, il était moyennement euphorique, très complaisant dans ses attitudes envers les autres, et badin. Il constata que « son esprit tenait la tête sur tout son être physique » et qu'il faisait son emploi du temps des heures à l'avance, se le rappelant par la suite à chaque heure. La sensation de chaleur détermina une transpiration et il nota quelque impatience et une impossibilité de rester assis, immobile, pollakyurie et selles fréquentes accompagnées de crampes abdominales. Il remarquait à ce moment une plénitude de ses facultés et une tendance à l'irritabilité. A la nuit il n'apparut aucune fatigue nette; le sommeil fut modérément réduit mais le matin suivant il ne ressentit rien des symptômes ordinaires.

CAS 3. — Le premier jour, le sujet se sentit alerte et heureux et n'eut besoin que de peu de sommeil. Il dit qu'il était plus actif et cependant, après le 3^e jour, si ce n'est quelques légers signes, les effets disparurent et il ne nota rien de net durant la fin de la période.

CAS 5 (E. D.) — Le premier jour les sensations du sujet étaient celles d'être léger et irritable, il était impulsif et sensible à la critique. Durant une conversation téléphonique qu'il eut avec un supérieur, au cours de laquelle il

fut réprimandé, il raccrocha brusquement. Le jour suivant il fut nettement bavard, facétieux et s'amusa de banalités. Dans les jours qui suivirent, ces sensations diminuèrent et après le cinquième jour aucune réaction ne fut notée.

CAS 7 (C. W.) — Une heure environ après la prise du médicament le sujet se sentit un besoin de parler qui se prolongea pendant deux heures. Le second jour il se sentit somnolent pendant très peu de temps, ensuite il devint irritable et malicieux. Durant la fin de la semaine il fut légèrement exhubérant et aucun autre effet marqué ne fut noté.

Enfin, Sedallian, faisant part à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon de ses recherches (Février 1938) a confirmé le résultat obtenu par les Américains.

Une demi-heure après l'absorption du médicament il a noté la suppression de la fatigue, une augmentation de l'activité cérébrale très nette ; l'activité s'est prolongée pendant 6 à 7 heures. Un de ses élèves a déclaré que sa capacité de travail avait doublé et qu'il avait pu apprendre deux fois plus de pages d'anatomie. Pour Sedallian ce corps est le médicament de la fatigue transitoire.

Action chez les malades mentaux

L'étude du sulfate de phénylisopropylamine chez les mentaux est assez complexe, car il faut faire état des travaux publiés en Angleterre, aux Etats-Unis, en France, en Allemagne, par des auteurs employant des terminologies psychiatriques assez diverses, rendant très souvent difficile la confrontation des résultats cliniques obtenus avec le sulfate de phénédrine.

On peut citer les travaux de Prinzmetal et Blomberg (1935), de Sargant et Blackburn (1936), de Davidoff (1936), de Myerson (1936), de Guttmann (1936), de J. Delmond et R. Vercier (1937), de Merlo (1937), de Guttmann et Sargant (1937), de Davidoff et Reifenstein (1937), de Wilbur, Mac Lean et Allen (1937), de Carlisle et Hecker (1937), de Molitch et Polliakoff (1937), de Sedallian (1938), de Lehoviczy (1938), de Reitmann (1938), d'Anderson (1938).

Il nous a paru intéressant de donner un aperçu assez complet des travaux les plus originaux : ceux de Prinzmetal et Blomberg, de Wilbur, Mac Lean et Allen, de Davidoff et Reifenstein, de Guttmann et Sargant, d'Anderson, et enfin le travail de J. Delmond et R. Vercier.

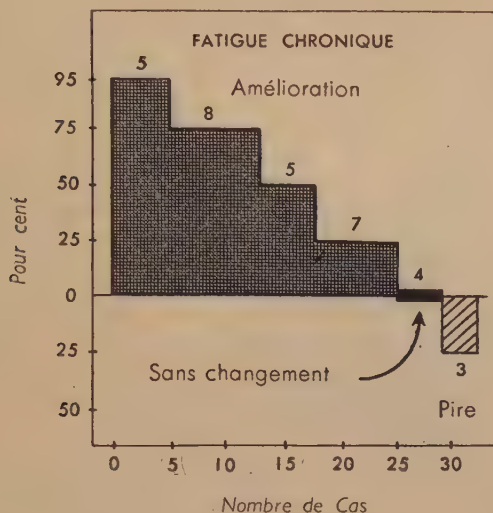
Dans leur étude sur le Parkinson post-encéphalitique, Prinzmetal et Blomberg rapportent les résultats, d'ailleurs très peu favorables, obtenus sur un groupe de 22 malades atteints de psychonévrose. Deux seulement furent améliorés, soit 9%.

C'est à la clinique Mayo que Wilbur, Mac Lean et Allen ont étudié les effets du médicaments sur 100 malades répartis en trois groupes cliniques : a) épuisement chronique, b) psychonévrose, c) tendance dépressive.

La dose fut de 10 à 20 mgr. avant le déjeuner, avec répétition le soir si cela était nécessaire. Les malades qui reçurent

rent des tablettes inactives de lactose ne montrèrent aucune amélioration et on élimina ainsi toute crainte d'amélioration purement psychique.

Épuisement chronique. — Chez les 32 malades de ce groupe, le résultat peut être résumé dans ce tableau :



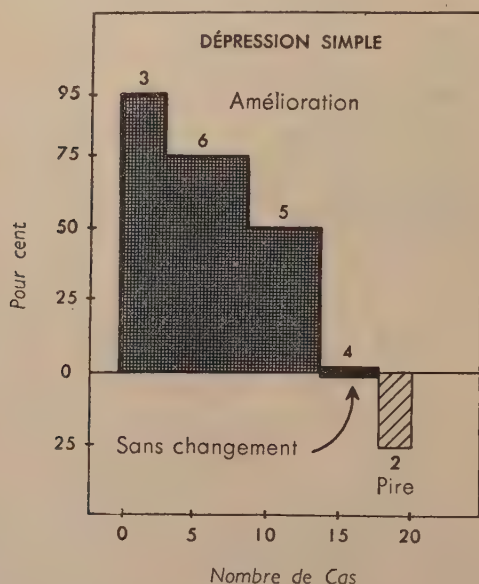
Dans quelques cas l'amélioration fut évidente, amenant un soulagement complet de l'épuisement, une gaieté marquée, une capacité de travail augmentée. Les auteurs citent le cas d'une malade ayant usé du produit pendant 4 mois sans aucune diminution de la très nette amélioration initiale.

Psychonévrose. — Ce groupe comportait 35 malades présentant des signes de nervosité, d'anxiété, d'impossibilité de détente et de perte d'énergie.

Ces malades furent souvent améliorés lorsque l'épuisement était le symptôme majeur (16 cas) ; mais les états d'anxiété et d'agitation furent en général exagérés (12 cas). Enfin 7 malades ne subirent aucun changement.

Tendance dépressive. — Ce groupe de 33 malades fut soigneusement séparé de ceux ayant une forme plus sévère de dépression, avec signes de paresse physique et mentale.

Les malades ayant une anxiété marquée et de l'hyperactivité physique et mentale ne furent pas mis dans la série, puisque l'expérience avait montré qu'ils ne réagissaient pas habituellement au produit de façon favorable.



Dans cette sélection 14 sur 20 malades, classés comme déprimés simples et capables de réaction, eurent un soulagement frappant. Sept malades d'un groupe de 10 déprimés maniaques furent soulagés de la même façon, les trois autres, profondément déprimés, ne retirèrent du produit aucun bénéfice.

Deux schizophréniques catatoniques n'eurent aucune amélioration, à l'encontre d'un schizophrénique hébéphrénique qui fut nettement soulagé. Enfin 3 alcooliques chroniques trouvèrent que la drogue diminuait beaucoup leur goût de l'alcool.

L'ensemble des résultats peut se résumer dans le tableau suivant :

DIAGNOSTIC	Nombre de malades			Pourcentage d'amélioration
	Pire	Sans changement	Améliorés	
Psychonévrose .	12	7	16	45,7
Dépression simple	2	4	14	70,0
Epuisement	3	4	25	78,1
Psychomanie dépressive	3	0	7	70,0

Au moment où parut ce travail, sur 10 malades s'étant plaints d'épuisement, 8 avaient maintenu leur amélioration pendant 2 à 3 mois.

De ce que, dans les formes les plus graves de troubles mentaux, le bénéfice initial ait diminué dès les premiers jours et que les effets défavorables (insomnies, agitations, perte de l'appétit) aient augmenté, les auteurs concluent que, dans ces formes graves, le traitement discontinu est préférable au traitement continu. Les effets défavorables furent d'ailleurs temporaires.

L'action stimulante du produit n'est pas permanente et typique si une psychose grave est sous-jacente. Elle a été très nette dans 80% des cas d'épuisement chronique et de dépression.

Davidoff et Reifenstein, outre les études sur les individus normaux précédemment rapportées, ont essayé le médicament sur 10 malades organiques, 25 déments précoces, 10 cas de psychonévrose, 10 maniaques déprimés.

Sur les 10 *malades organiques*, repliés sur eux-mêmes, cinq montrèrent de l'amélioration intellectuelle, 7 de la loquacité, 8 une augmentation de l'activité physique et 8 une augmentation de l'efficiencia générale. Dans aucun des cas il n'y eut de changement dans l'ensemble de la personnalité ou dans la structure de la psychose. Les plus grosses améliorations furent notées chez les alcooliques et dans les cas de traumatisme.

Voici une observation sur un alcoolique :

CAS 4 (J. W.) alcoolique. — Avant: pression sanguine 110/70; après, grande variation, avec 190/90. Une heure après avoir pris le médicament le patient ressent une augmentation considérable de sa force et de son psychisme et dit qu'il se trouvait bien. On notait une exacerbation de la loquacité. Les mains étaient froides et humides. Au bout de deux heures il ne se trouvait pas solide sur ses jambes mais il insista sur le fait qu'il se sentait « très fort ». Au bout de trois heures il fut remuant et bavard, siffla constamment, apparut gai et pour la première fois depuis son admission il demanda à sortir. Il continua d'être gai le reste de la journée, il nota que jamais il ne s'était senti aussi bien. Il guérit rapidement et quitta bientôt l'hôpital.

Dans la *démence précoce*, (25 cas.), les effets furent les suivants :

4 améliorations mentales, 7 augmentations de loquacité, 11 augmentations d'activité physique et 9 augmentations de l'efficiencia générale, 5 augmentations de l'irritabilité.

Dans le groupe des *maniaques déprimés*, les effets ne furent pas extrêmement différents de ceux obtenus chez les sujets normaux. Un cas réagit de façon malheureuse (idée de suicide).

OBSERVATION N° 1 (J. G.) — Pression sanguine avant 100/60; variation la plus grande après : 130/100. Ce malade était un catatonique récent, replié sur lui-même. Sous l'effet du produit, le malade commença à entamer des conversations et ensuite à discuter avec le médecin. Il devint un travailleur actif. Alors qu'il était toujours un peu froid, il se mit à sourire et à tenir des propos humoristiques.

OBSERVATION N° 2 (N. W.) — Pression sanguine avant, 106/62; maximum après, 120/80. Le malade devient loquace une heure après la prise du médicament. Trois heures après il se sent mieux mais se plaint de fatigue. Il dort mal. Le lendemain il est déprimé trois heures après la prise du médicament, mais six à huit heures après il se sent mieux et dort toute la nuit. Le quatrième jour, il remarque qu'il est heureux, alerte. Le

sixième jour il est gai. Le dixième jour, il chante et semble avoir atteint son état normal. Il est actif. Le douzième jour il est un peu déprimé après la prise du médicament mais il s'améliore vers le soir. Le quatorzième jour, il est très loquace mais se plaint de dépression et d'une forte céphalée. Pendant toute cette période il travaille activement. En général son humeur paraît moins touchée que ses propos, son activité physique.

Dans le groupe des *psychonévroses*, il n'y eut pas d'amélioration complète sur 10 cas, rappelant ainsi les résultats obtenus par Wilbur, Mac Lean Allen (rapportés au début de ce chapitre). Deux malades seulement montrèrent une amélioration de leur efficacité. Cinq eurent de l'irritabilité. La personnalité ne fut pas touchée et la tendance psychonévrotique sous-jacente resta la même. Le tableau suivant permet d'apprécier les résultats obtenus sur ce groupe de malades psychonévrotiques.

CAS	CONSTITUTION	Etat mental (mood)	Loquacité	Activité physique	Efficacité générale
1° I. W.	Pyknique (neurasthénie)	+	légère	+	+
2° F. H.	Asthénique (hystérie)	+	+	légère	—
3° S. G.	Asthénique (hystérie)	léger	—	+	légère
4° P. D.	Asthénique (hystérie)	—	+	—	—
5° T. B.	Dysplastique (hystérie)	—	+	—	—
6° Z. S.	Asthénique ((hystérie)	—	légère	—	—
7° A. B.	Dysplastique (hystérie)	—	légère	—	—
8° M. S.	Pyknique (hystérie)	—	—	légère	—
9° H. C.	Pyknique (neurasthénie)	—	—	—	—
10° H. C.	Asthénique (neurasthén.)	—	—	—	—
Résultats positifs		3	6	4	2

Les auteurs tirent en conclusion de leur étude, que le produit est plus efficace dans les dépressions organiques particulièrement celles des alcooliques, que dans celles du groupe psychogénique. Il permettrait même de différencier les états de dépression dûs à l'alcool seul (qui sont rapide-

ment dissipés par la drogue), des états de dépressions alcooliques superposés aux dépressions d'origine psychogénique ou les masquant (qui ne répondent que tardivement au produit). Il rendrait les malades déprimés ou repliés sur eux-mêmes, plus accessibles à la psychothérapie.

Guttman et Sargent ont administré le produit à 250 malades du Maudsley Hospital à Londres.

Dépression. — La dépression légère est le cas le plus favorable pour cette thérapeutique. Dans les cas graves, par contre, l'effet fut nul à petites doses et on nota de l'anxiété à forte dose.

A la fin d'un état dépressif le produit permet la reprise du travail ou une réadaptation à la vie sociale. Au début d'une crise de dépression endogène, il peut en éviter ou en retarder l'aggravation.

Etats anxieux. — Lorsqu'avec l'anxiété on trouve du tremblement, des palpitations, etc... le sulfate de phénédrine est contre-indiqué en général.

Schizophrénie. — La variété des états cliniques rencontrés dans cette affection rend difficile une appréciation d'ensemble. Guttman et Sargent estiment que les malades caractérisés par un manque d'initiative peuvent être stimulés et reprendre leur activité, mais ils jugent particulièrement dangereux de donner le produit à ceux dont une dépression superficielle masque le profond état schizophrénique sous-jacent (opinion déjà exprimée par Wilbur, Mac Lean et Allen et par Davidoff).

Le travail d'Anderson porte sur 33 malades, du Cassel Hospital, atteints de formes légères d'affections mentales (Juillet 1938). Les diagnostics étaient : 28 déprimés, 2 « états anxieux », 2 schizophréniques et 1 organique (maniaque déprimé avec sclérose disséminée).

Dans 16 cas la drogue a été supprimée en raison d'effets physique ou mentaux fâcheux et dans deux cas à cause de

Sexe Age	Diagnostic	Dose max.	Durée	Symptômes physi- ques défavorables	Symptômes psychiques	Remarques
H 49 ans	Dépression avec hypocondrie (première crise)	10 mgr.	trois fois isolées, puis fréquem- ment par pé- riode de douze jours	Sensation intense de pression dans la tête lorsqu'il prit le médica- ment à la 1 ^{re} cri- se. Symptôme n'a pas augmen- té au cours des crises suivantes.	Parla davantage; plus d'as- surance « verve augmentée de 100 pour 100 ». — Se sentit un peu ivre. Dépression augmentée 5 hs après une dose.	Dans l'ensemble, amélioration
H 51 ans	Dépression pé- riodique avec ten- dances obsession- nelles	30 mgr.	5 semaines (35 jours)	aucun	« Tous les troubles avaient disparu ». Après 5 jours à 15 mgr., effets diminués. La dose fut portée à 30 mgr. et resta active depuis.	Action variable au point de vue psy- chique, mais presque entière- ment favorable
H 28 ans	Dépression pé- riodique avec an- xiété forte, avec phobie	10 mgr.	3 fois	Palpitations et sueurs; tremble- ments	Assoupissement et «tête lourde». Altération de la perception du temps dans le sens du normal; par exemple les événements récents paraissent encore plus proches.	Amélioration, dou- teuse
H 49 ans	Dépression (pre- mière crise) avec teinte obsessionnel- le, incapacité à prendre des déci- sions	10 mgr.	de façon iso- lée pendant un mois	aucun	Plus joyeux, plus bavard, confiant et plein d'espoir. Il traitait plus facilement ses problèmes.	L'administration de la drogue coïncida avec une amélioration cli- nique nette et progressive
H 49 ans	Dépression pério- dique (2 ^e), auto- accusation, senti- ment d'incapacité.	20 mgr.	2 fois	Légère céphalée et étourdissement.	Assoupissement et lourdeur. Semblait « avoir les yeux plus clairs ». Plus confiant et plus sociable.	Administrée pen- dant une période d'amélioration clinique
H 49 ans	Dépression pé- riodique (2 ^e). In- stabilité émo- tive, impossibilité de concentration. Souffrait d'asthme	30 mgr.	Rares fois d'abord. Régulière- ment par la suite	Amélioration de l'asthme et de la dyspnée. Quel- ques éblouisse- ments. Membres douloureux. Lé- gère céphalée.	Se sentit plus joyeux. Après 30 mgr. sentiment de gaieté, plus bavard. Crainte d'accoutumance. Altéra- tion de la perception du temps (le temps lui sem- blait passer plus vite). Concentration améliorée.	Amélioration

Action du sulfate de phénédrine sur quelques psychoses

l'absence de résultats favorables. Dans 11 cas (1/3) la drogue parut utile. Dans 5 cas on n'enregistra aucun effet physique du sulfate de phénédrine.

Les meilleurs résultats furent obtenus avec les déprimés. A l'encontre de Sargant et Guttman un bon résultat a été enregistré chez quelques hypocondriaques graves, permettant dans un cas la reprise du travail. Chez un psychopathe déprimé qui avait l'habitude de s'alcooliser pour vaincre son inhibition on avait pu espérer vaincre l'alcool par le médicament, mais le résultat ne fut pas satisfaisant. Un malade, quoique amélioré demanda la suppression de la drogue qui le rendait « extraordinaire ».

D'autres enfin — des déprimés, comme on pouvait s'y attendre —, tout en admettant le bénéfice retiré du produit, firent remarquer qu'après tout « cela n'était qu'une drogue et qu'ils ne voulaient pas dépendre d'elle », attitude, rappelle l'auteur, comparable à celle de nombreux malades envers les sédatifs nécessaires à leur sommeil.

Chez deux déprimés graves la dépression fut augmentée comme dans les cas de Davidoff et Reifenstein.

En définitive, pour Anderson, le médicament peut être un auxiliaire intéressant notamment en accélérant la guérison de ceux qui ont besoin aussitôt après une période de dépression de reprendre leur tâche quotidienne, et en les aidant à l'accomplir. Ces malades devront être soigneusement suivis.

Le premier travail clinique publié en France sur le sulfate de Béta-Phénylisopropylamine a été fait à l'Hôpital Henri Rousselle par Jacques Delmond et René Vercier.

La posologie a été de 20 mgr. par jour, donnés en deux fois, par voie buccale avant les repas et dans la première partie de la journée. Pour éviter un effet psychique les malades ignoraient les propriétés du produit.

Les effets désagréables (insomnies) ont été supprimés par une prescription plus matinale. Aux doses employées les auteurs n'ont pas observé l'anorexie, ni les nausées

signalées par les auteurs américains. Dans un cas où la dose avait été portée à 30 mgr. chez un malade atteint de dépression mélancolique légère, il se produisit un accès d'anxiété nécessitant la surveillance.

Les auteurs insistent sur la rapidité d'action du médicament et sur le maintien des effets favorables dans les cas de dépression « neurasthénique », ou d'origine organique. L'action physiologique immédiate, fréquemment euphorisante (et spontanément relaté comme telle par les malades) débute environ une heure après la prise du médicament et dure de cinq à huit heures, parfois davantage. Les cures portant sur 1 à 2 mois, peuvent être entreprises sans accoutumance à ces doses peu élevées et sans effets secondaires pénibles. Ils n'ont observé aucune dépression consécutive.

Il nous paraît intéressant de donner in extenso les quatre belles observations qui accompagnent ce travail.

OBSERVATION I (*Dépression constitutionnelle*).

Cam. D., homme de 28 ans, célibataire, peintre en bâtiments, atteint de dépression constitutionnelle, fatigabilité physique et psychique. Se plaint de malaises, de vertiges. Le moindre travail provoque un épuisement rapide et prolongé. Signale qu'il peut effectuer un effort violent et court, mais qu'il ne peut soutenir un effort même minime. Impression de lassitude surtout accentuée le matin. Signale spontanément « l'impuissance de sa pensée, la difficulté pour réunir ses souvenirs », une insuffisance de l'attention volontaire.

Secondairement à cet état de fatigue se sont développées des préoccupations obsédantes de teinte hypochondriaque : inquiétude vague, peur de mourir, crainte des syncopes, palpitations. Pas de troubles psycho-sexuels très marqués. Par ailleurs intelligent, bien orienté ; pas d'idées délirantes ni de troubles psycho-sensoriels. L'examen des grands appareils se montre négatif. On note seulement un amaigrissement léger. Tension artérielle à 12—7 (Vaquez). Urines normales.

L'examen clinique et pharmacodynamique du système végétatif montre une légère prédominance vagale. Réflexe oculo-cardiaque : 76—36. Tonus végétatif (atropine-orthostatisme combinés) : 90.

Nous avons fait pratiquer par M. Simonnet la mesure des temps de réaction. Avec un excitant auditif, les réactions sont lentes et très dispersées. L'épreuve ergographique indique : *fatigabilité extrême*.

Rien dans les antécédents, sinon un séjour de 3 mois à l'Hôpital Henri-Rousselle pour un état analogue en octobre 1936. Sorti amélioré par l'Hectine A, il revient en Juin 1937. A cette date présentant l'état décrit, le malade reçoit tout d'abord 12 injections d'hémocytosérum, sans résultats notables.

Le 6 Juillet, nous lui donnons deux comprimés à 10 mmgr. de produit, soit 20 mmgr., en supprimant toute autre médication. Dès le cinquième jour, l'amélioration subjective est manifeste. Le malade est plus gai, moins fatigué le matin. Se dit « soulagé comme si on lui avait enlevé un poids de la tête ». « Mes pensées sont plus faciles et plus claires »; dit-il. Alors qu'il restait constamment couché, il se lève et s'occupe un peu dans le service. Objectivement, on observe une certaine amélioration des manifestations d'excitabilité vagale : réflexe oculo-cardiaque : 76—58. Tension artérielle identique.

L'épreuve ergographique, refaite dix-sept jours après le début du traitement, montre une *tendance vers le retour à la normale très nette* et les temps de réaction suivent une évolution parallèle.

Actuellement, le même traitement est poursuivi avec la même dose (20 mmgr.).

OBSERVATION II (*Asthénie post-confusionnelle*). —

Jos. B., comptable, marié, 32 ans; sans antécédents morbides sauf alcoolisme habituel. Entre au Pavillon des Perches (Hôpital Henri-Rousselle), le 3 juillet 1937, pour Delirium tremens typique, déclenché vraisemblablement par un épisode cortico-pleural léger. Au bout de quelques jours, disparition des symptômes confusionnels, passage au Pavillon des malades calmes, où l'on constate un état d'épuisement post-confusionnel : lenteur et difficulté des processus idéatifs, infidélité de la mémoire, extrême fatigabilité physique et psychique. Concentration psychique pénible. Insomnie, en l'absence de tous phénomènes oniriques. Bien orienté dans le temps et l'espace; il n'existe plus de troubles psycho-sensoriels.

Malade pâle, amaigri, incapable du moindre effort musculaire; se plaint surtout d'une sensation pénible d'im-

puissance physique et mentale. Persistance de légers signes d'imprégnation éthylique; quelques craquements à la base pulmonaire droite; état subfébrile, pouls rapide et mou. Tension artérielle basse : $10\frac{1}{2}$ — $7\frac{1}{2}$ (Vaquez).

Epreuves du tonus et de l'excitabilité végétatives montrant un équilibre normal.

L'examen physiologique montre des temps de réaction un peu dispersés, moins rapides que normalement. La courbe ergographique est courte, de peu d'amplitude, dénotant une fatigabilité moyenne.

Mis au traitement (20 mmgr. par jour d'emblée). Dès le troisième jour, le malade dit qu'il se sent « beaucoup mieux, beaucoup plus fort », est capable de lire — ce qu'il ne pouvait faire auparavant, — de soutenir une conversation prolongée, et se dit débarrassé de la pénible sensation d'« impuissance » psycho-motrice qu'il présentait. Objectivement, après dix jours de traitement, amélioration des temps de réaction. *Ergogramme nettement amélioré* par rapport à l'épreuve précédente. Le traitement est continué aux mêmes doses. Le malade se plaint seulement d'une augmentation de son insomnie. Par une prescription moins tardive (à 13 h.) et l'adjonction de 2 gr. de chloral, ces effets secondaires ne se produisent plus. Actuellement amélioration constante, sommeil satisfaisant. Tension artérielle relevée : $12\frac{1}{2}$ —8 (Vaquez).

OBSERVATION III (*Asthénie post-confusionnelle*). — Luc. F., célibataire, 33 ans, magasinier, entre le 20 juin 1937 avec le diagnostic de « dépression, état confusionnel léger ». On constate les symptômes suivants : inertie, bradypsychie, troubles mnésiques, orientation imparfaite. Depuis quelques semaines, dit n'avoir aucun goût pour le travail, était devenu taciturne et irritable. Très impressionné actuellement par son adynamie extrême, physique et mentale, et par l'incertitude de sa mémoire. Sommeil agité. Malade intelligent, sans aucune idée délirante.

Dans ses antécédents, un internement à Clermont-d'Oise en 1925, pour « confusion mentale et idée de persécution consécutives ». Sorti complètement guéri. Accident de travail avec amputation du bras gauche en 1930. Dans son enfance, aurait eu des convulsions, et plus récemment des absences.

Réflexes tendineux vifs. Tension artérielle basse : $10\frac{1}{2}$ —7.

L'aspect général est celui d'un homme amaigri et fatigué. La parole est lente, les mouvements rares et comme englués.

L'examen du système vago-sympathique donne des résultats sensiblement normaux. Les temps de réaction sont très augmentés, réponses dispersées. Epreuves ergographiques dénonçant une *fatigabilité très prononcée*.

Mis au produit le 5 juillet (20 milligrammes par jour). Dès le quatrième jour, l'amélioration subjective est marquée. Le malade conserve encore quelques préoccupations excessives au sujet de son état. Objectivement, au bout de onze jour, les épreuves ergographiques se montrent en progrès net. Tension artérielle 13—7 (Pachon).

OBSERVATION IV (*Etat dépressif consécutif à des troubles gastro-intestinaux*). — Ch. St., serrurier, marié, 47 ans. En 1934 opéré de perforation intestinale au niveau d'une masse sigmoïde, intervention d'urgence après rectoscopie. Il a toujours été nerveux et très impressionnable, mais depuis plusieurs semaines il devient irritable, préoccupé et se déclare très fatigué, aussi bien physiquement que mentalement. Il a eu des épisodes de « fatigue » analogues depuis 3 ans, mais particulièrement ces derniers temps, où tout travail lui est devenu impossible. Il s'agit d'un malade intelligent, parfaitement orienté.

Au point de vue physique, amaigrissement depuis 6 mois. Tension artérielle 14½—9. L'examen clinique et radiographique ne montre pas de métastase néoplasique en évolution. Le réflexe oculo-cardiaque est à 80—46. Les autres épreuves montrent une légère prédominance vagale. Les temps de réaction énergétiques sont légèrement dispersés et un peu lents. L'ergogramme montre une résistance à l'effort diminuée.

Mis au produit (20 mmgr.) le 2 juillet, très rapidement le malade ressent un bien-être qu'il attribue lui-même à la médication, dont on lui a laissé ignorer les propriétés. Cette amélioration subjective a été accompagnée objectivement d'un *retour à la normale de la courbe ergographique* et des temps de réaction, rapides et homogènes. Tension artérielle demeurée la même. Réflexe oculo-cardiaque : sans modifications.

Reifenstein et Davidoff complétant leur étude précédente, ont en outre rapporté récemment (Mai 1938) une

expérimentation sur les psychoses alcooliques en administrant la phénédrine par voie buccale ou intra-veineuse.

En général, les petits états dépressifs qui suivent un excès de boisson répondent de manière frappante au sulfate de phénédrine.

10 à 20 mgrs du produit par la bouche le matin procurent une amélioration rapide pendant les 24 heures. Plusieurs sujets en état de coma alcoolique ont été réveillés en 20 minutes par une injection intra-veineuse de 10 à 30 mgrs.

Sur 28 malades avec psychose due à l'intoxication alcoolique, le produit a donné une amélioration nette et parfois même une accélération marquée de l'amélioration dans 93 %.

Le médicament paraît très efficace dans les cas récents, mais il exerce surtout une influence favorable sur la dépression alcoolique en général.

Dans les cas d'intoxication par l'alcool, au cours desquelles aucune psychose n'était décelable, l'amélioration fut encore plus évidente. Les effets dépressifs secondaires de l'alcool furent supprimés.

Cependant l'usage du sulfate de phenylisopropylamine dans les états d'alcoolisme avec ou sans psychose, doit être limité aux malades hospitalisés ou traités en maison de santé, afin de les préserver des incidents de cure imprévisibles qui peuvent survenir et les empêcher de faire un usage continu du médicament et de s'y habituer. Certains malades ont en effet comparé l'euphorie apportée par le médicament à celle apportée par l'alcool, et ces sensations agréables peuvent trop facilement induire les malades à l'usage habituel du produit.

Cette réserve faite, les auteurs estiment que le sulfate de phénédrine est d'un grand intérêt dans l'intoxication habituelle chronique.

Effet du sulfate de phénédrine sur les psychoses
alcooliques.

CAS	Jours néces- saires pour le rétabliss.	Accélérat. de la vitesse de guérison	Augmentat. générale de l'efficiency	Améliorat. de l'activité verbale	Améliorat. de l'état mental
<i>Intoxication patholog.</i>					
1° J. W.	1	+	+	+	+
2° B. C.	2	+	+	+	+
3° M. K.	2	+	+	+	+
4° O. P.	2	+	+	+	+
5° A. S.	2	+	+	+	+
6° J. P.	3	+	+	+	+
7° B. C.	3	+	+	+	+
8° E. K.	5	+	+	+	+
9° K. S.	5	+	+	+	+
10° C. M.	5	+	+	+	+
11° F. B.	7	+	+	+	+
12° J. C.	7	+	+	+	+
13° S. S.	10	+	+	+	+
14° A. S.	10	+	+	+	+
<i>Delirium tremens</i>					
1° S. W.	1	+	+	+	+
2° T. M.	2	+	+	+	+
3° A. S.	3	+	+	+	+
4° D. C.	5	+	+	+	+
5° A. M.	7	+	+	+	+
<i>Hallucination aiguë</i>					
1° B. C.	10	+	+	+	+
2° S. K.	14	+	+	+	+
3° H. C.	14	+	+	+	+
4° H. N.	14	+	+	+	+
<i>Psychose de Korsakoff</i>					
1° S. D.	7	+	+	+	+
2° V. W.	14	+	+	+	+
3° J. S.	—	—	Léger	Léger	Léger
4° L. H.	—	—	—	—	—

En conclusion de ce chapitre un peu touffu (de par la complexité même des affections envisagées), il semble que « l'action du médicament dans certains cas de névroses avec dépression, fatigue, tristesse et dans certains cas mineurs de psychoses du même type, soit favorable » (Myerson).

Il semble en outre que le déprimé, profond, surtout lorsqu'il est un gros anxieux, puisse réagir fort mal au sulfate de phénédrine.

Le fait n'est pas pour surprendre les neurologues français, car les travaux de Laignel-Lavastine et de Gallot ont bien montré qu'il existe chez les phobiques une hyperexcitabilité considérable du sympathique avec, en quelque sorte, abaissement du seuil d'excitation.

Euzière et Margarot ont aussi montré qu'à côté des angoissés vagotoniques il existe des anxieux hypersympathicotoniques. Cette hypothèse cadre d'ailleurs bien avec la réalité clinique puisque nous avons vu le nombre assez grand des cas où, chez les phobiques, il y a association des tendances psychasthénique et anxieuse.

Selon Gallot, si le psychasthénique est habituellement un amphotonique avec grosse hyperexcitabilité sympathique et vagale, le phobique a en outre une hyperexcitabilité sympathique spéciale avec sensibilité extrême aux agents pharmacodynamiques d'excitation du sympathique (catégorie dans laquelle rentre le sulfate de phenylisopylamine). Cette notion devra être retenue. Elle explique certaines réactions paradoxales ou inattendues des malades au médicament. Chez les malades douteux elle fera rechercher les signes d'hyperexcitabilité sympathique qui contraindront le sulfate de phénédrine.

Action dans les narcolepsies

C'est parce que le sulfate de phenylisopropylamine peut provoquer de l'insomnie et est un composé sympathicomimétique de structure voisine de l'éphédrine que Prinzmetal et Blomberg (1935), ayant apprécié les effets de l'éphédrine dans la narcolepsie, eurent l'idée de comparer les effets des deux corps dans cette indication.

Neuf malades typiques furent choisis, présentant trois crises de narcolepsie par jour. Sept d'entre eux avaient en même temps de la cataplexie. (1). — Ils ne furent pas informés du médicament qu'ils recevaient.

Les doses de sulfate de phenylisopropylamine varièrent entre 10 mgr. en une fois et 40 mgr. en trois fois, selon l'âge et la gravité des cas.

Tous ces malades furent complètement soulagés de leurs crises de sommeil et de leur cataplexie et le produit se montra trois fois plus actif que l'éphédrine, sauf dans un cas où les deux corps eurent une action égale. Il n'y eut pas d'accoutumance. Un malade prit quotidiennement du sulfate de phénédrine pendant quatorze mois sans incident et avec un résultat complet.

Comme incident de cure, il faut noter chez deux malades un certain degré d'hyperexcitabilité du système nerveux central (dilatation pupillaire, impossibilité de relâchement musculaire et agitation). La diminution des doses fit disparaître ces phénomènes sans diminuer le bienfait thérapeutique.

(1) La cataplexie est caractérisée par un état paroxystique de faiblesse et d'inhibition.

Nous allons rapporter les plus typiques des observations relevées :

CAS 3. — G. Mac D., étudiant de 19 ans, reçut un coup sur la tête en jouant au football trois ans auparavant. La nuit même il présenta une crise de faiblesse soudaine des jambes et tomba. Il eut ensuite des crises d'assoupissement et de sommeil de fréquence croissante, jusqu'à arriver à 6 crises par jour. Son travail scolaire en souffrit.

Examens physique et neurologique complètement négatifs. Etudes de laboratoire négatives. Le diagnostic posé fut : narcolepsie avec cataplexie post traumatique. Avant d'être examiné par nous le malade avait reçu de l'éphédrine avec une amélioration moyenne pendant quelque temps, suivie d'une rapide diminution de l'efficacité jusqu'à arriver à une complète inactivité.

Pendant cette expérimentation on lui administra 75 mgr. par jour de sulfate de phenylisopropylamine : disparition complète de ses crises de narcolepsie et presque complète de ses crises cataplectiques. On constata qu'il pouvait concentrer son attention pour ses études. On lui donna à titre d'expérience de l'éphédrine sans l'en avertir : il fallut lui administrer 187 mgr. d'éphédrine pour le tenir éveillé, de plus petites doses étant inactives.

CAS 2. — W. L., 21 ans, étudiant, avait de fréquentes crises de sommeil depuis 6 ans, dont souffrait son activité scolaire et sportive. Il avait engraisé de 13 kilo 6 dans un court laps de temps et avait un appétit insatiable. Il était bien développé et légèrement obèse et avait une expression niaise qui disparaissait lorsqu'il était intéressé. La peau et les cheveux étaient fins et il n'avait pas de poils sur le corps. Examen neurologique négatif. Une radio du crâne, centrée sur la selle turcique fut négative. Le taux du métabolisme basal était de —23 pour cent.

On porta le diagnostic de narcolepsie. Un traitement antérieur de 260 mgr. d'extrait thyroïdien donné chaque jour n'avait apporté qu'une légère amélioration. L'éphédrine (25 mgr. toutes les 6 heures pendant le jour) perdit presque tout effet après trois mois.

Le sulfate de phenylisopropylamine (20 mgr. par jour) fit disparaître entièrement tous les symptômes. Après 14 mois, l'activité à cette dose était encore la même.

CAS 6. — H. C. B., âgé de 34 ans, employé de bureau, avait des crises de sommeil à raison de 2 à 5 par jour depuis plus de 9 ans. Il avait aussi de fréquentes poussées de faiblesse momentanée et généralisée. Il avait été obligé d'interrompre son travail. Il était incapable de réfléchir et pensait que sa mémoire diminuait. Un embryome de testicule lui avait été enlevé trois ans avant, mais on ne trouvait aucun signe de métastase, ou de récurrence. En dehors de cette absence, d'un testicule l'examen physique fut négatif. L'examen neurologique montra des pupilles légèrement irrégulières. Métabolisme basal = -17 pour cent et -16 pour cent. Ponction lombaire et radio du crâne = négatives. Le diagnostic de narcolepsie avec cataplexie fut porté. Ergotamine et caféine avaient été essayées sans succès. L'éphédrine (150 mgr. par jour) donna un résultat incomplet.

Le sulfate de phenylisopropylamine à la dose de 10 mgr. par jour lui donna, dit-il une amélioration complète de tous ces symptômes.

CAS 9. — G. C. W., âgé de 21 ans, étudiante, avait eu des crises de sommeil à raison de 3 à 6 par jour depuis 4 ans. Elle avait aussi des poussées de faiblesse généralisées associées au rire. Elle avait été obligée de quitter le collège deux ans de suite ne pouvant s'empêcher de dormir en classe.

Examen physique négatif. Examen neurologique négatif, sauf pour une ptôse de la paupière droite, qui était congénitale et familiale. Examens de laboratoire négatifs.

Le diagnostic porté fut : narcolepsie avec cataplexie, ptôse congénitale.

L'éphédrine, antérieurement essayée, n'avait donné qu'un résultat moyen. Elle trouva d'abord que la dose de 65 mgr. par jour la soulageait, mais en trois mois, elle dut augmenter cette dose et au moment où elle vint consulter elle était arrivée à prendre 195 à 250 mgr. d'éphédrine et s'endormait au moins une fois par jour. Cette malade hospitalisée, fut suivie de très près. On lui donna 65 mgr. par jour de sulfate de phenylisopropylamine et elle n'eut pas de crise. Cependant elle devint nerveuse et irritable, mais ces phénomènes disparurent au bout de deux jours. Alors que 82 à 242 mgr. d'éphédrine ne l'empêchaient pas de s'endormir au moins une fois par jour,

quand elle prenait 70 mgr. de sulfate de phenylisopropylamine elle n'avait aucune crise. On la revit 6 mois après sa sortie de l'hôpital et elle raconta qu'elle n'avait plus eu de crises de narcolepsie. Parfois elle avait encore une crise de cataplexie. Elle se sentait prête à essayer de reprendre ses études.

CAS 4. — R. K., ménagère, 24 ans, avait depuis 10 ans des crises de sommeil à raison de 3 à 6 par jour. Elle avait cessé d'aller à l'école pour cela et faisait le ménage chez des amis.

Examens physique et neurologique : négatifs

Sang, urines, radiographies : normaux.

Métabolisme basal : —14 pour cent, puis —18 pour cent, —27 pour cent, et —25 pour cent, lors des divers examens.

Diagnostic : narcolepsie avec cataplexie.

Un traitement antérieur à l'extrait thyroïdien avait amélioré son état lorsqu'elle était éveillée, mais pas diminué le nombre de ses crises.

Une solution d'hypophyse fut donnée sans succès.

L'éphédrine (300 mgr. par jour) la soulageait mais elle dormait encore chaque jour; les crises de cataplexie étaient supprimées.

On l'hospitalisa. Avec l'éphédrine elle eut 7 crises par jour. Avec 90 mgr. de sulfate de phenylisopropylamine par jour, elle n'eut qu'une crise. Pendant neuf jours elle reçut à dose croissante de l'éphédrine jusqu'à 240 mgr. par jour et eut une crise de sommeil au moins chaque jour. Dans une dernière période de 4 jours, avec 90 mgr. de sulfate de phenylisopropylamine elle n'eut qu'une crise.

Elle a quitté ensuite l'hôpital et a été revue 6 mois après, entièrement guérie de ces envies de sommeil et de cataplexie.

Depuis ce travail princeps de Prinzmetal et Bloomberg, d'autres observations ont été publiées, confirmant leurs résultats (Tihen, Schapiro). Guttman et Sargent notamment sur les malades mis à ce médicament au Maudsley Hospital ont relevé un cas typique de narcolepsie idiopathique ayant résisté à tous les traitements antérieurs et qui à raison de 10 à 20 mgr. de produit par jour, pendant plus d'un an a été complètement guéri. Un effet semblable a été aussi observé par ces auteurs sur des crises narcoleptiques traduisant une artériosclérose cérébrale.

Action dans la maladie de Parkinson

Les bons résultats obtenus avec le sulfate de phényliso-propylamine chez les malades atteints de narcolepsie, l'augmentation d'énergie, la moindre fatigabilité constatée chez eux, donnèrent à Salomon, Mitchell, Prinzmetal, l'idée d'essayer le médicament dans un type d'affection où le symptôme asthénie prédomine.

Ils ont ainsi traité 20 malades atteints de Parkinson post-encéphalitique, 10 atteints de Parkinson avec artério-sclérose, et 22 atteints de psychonévrose (groupe qui a été étudié dans un précédent chapitre).

Le tableau clinique des Parkinsoniens était typique : rigidité du cou, du tronc, des extrémités ; perte des mouvements associés, tremblements de la tête, du corps, des extrémités ; faciès figé, avec lenteur de mouvements ou absence de mouvements expressifs ; crises oculogyres ; salivation augmentée ; peau huileuse ; troubles du mécanisme du sommeil (sommeil le jour, insomnie la nuit), faiblesse, fatigabilité rapide, perte de l'énergie (impossibilité complète de travailler).

Ajoutons, et le détail a son importance, que pour écarter les effets dus à la suggestion l'étude fut contrôlée par la substitution de pilules inactives chez 19 malades sans qu'ils en fussent avertis. On avait en outre pris soin de dire à tous que le médicament (dont on n'avait pas précisé la nature ni les effets) pouvait être inefficace, mais non dangereux.

Les doses utiles furent en moyenne de 10 à 30 mgr. de produit (mais on alla parfois jusqu'à la dose extrêmement considérable de 160 mgr.) associé ou non au datura, à la scopolamine.

L'augmentation d'énergie se constata dans plus de 90 pour 100 des cas ainsi que la disparition de la somnolence. Dans 44 pour 100 de ces cas on constata la diminution et parfois la disparition du tremblement. Dans un plus grand nombre de cas encore, les patients enregistraient la diminution de la rigidité des muscles. Sur six des huit malades présentant des crises oculogyres, ces symptômes disparaurent.

L'addition de sulfate de phénylisopropylamine au traitement par la scopolamine ou le datura s'est montrée très avantageuse et comparativement l'addition d'éphédrine dans les mêmes conditions s'est révélée beaucoup moins efficace. Voici deux observations :

OBSERVATION N° 3. — Madame E. J., âgé de 42 ans, ménagère, a fait de l'encéphalite en 1919. En 1932 elle nota pour la première fois du tremblement du bras gauche et une rigidité musculaire généralisée.

Vue le 3 Avril 1934, elle se plaignit à ce moment de fatigue, de manque total d'énergie et de maladresse pour ses travaux de ménage.

A l'examen on nota de la tristesse et de la monotonie dans la voix de la malade. Elle présentait de la fixité du regard. Il existait de la rigidité musculaire généralisée plus marquée à gauche. On notait un tremblement rythmé du bras et de la main gauche; et une perte des mouvements associés.

La malade reçut 10 mgr. de sulfate de phénylisopropylamine le matin et à midi et le 5 Avril elle écrivait « mes nerfs sont plus tranquilles, je ne tremble pas autant ». La torpeur du jour avait entièrement disparu mais elle notait aussi qu'elle n'avait pas bien dormi pendant la nuit. Le sulfate de phénylisopropylamine fut continué et la dose du matin fut portée à 20 mgr.

Le 10 Avril la malade nous dit : « Je me tiens debout maintenant — la médication m'améliore beaucoup, je ne ressens plus de somnolence, je ne tremble pas comme avant et je me sens moins raide ». Elle ajoute « qu'elle faisait maintenant tout son travail de ménage, y compris

le lavage ». Le jour suivant, elle avait lavé le carrelage, ce qu'elle n'avait pas fait depuis des années — son sommeil était normal. L'impression du médecin fut que la malade, plus vivante, parlait plus facilement. On lui donna à nouveau du produit en solution et aux mêmes doses.

Le 15 Avril elle nous dit que la solution donnait les mêmes résultats que les pilules. Les bons effets de la médication continuaient de se maintenir, on lui donna alors des pilules inactives (Lactose) sans l'avertir du changement. Le 22 Avril la malade écrit : « Ces pilules n'ont absolument aucun effet, je me suis arrêtée après en avoir pris deux fois, je me sens maintenant comme avant d'aller vous trouver ». On lui donna à nouveau des pilules actives.

Le 29 Avril elle dit « qu'elle notait une différence très nette », tous les symptômes avaient régressé de nouveau et elle se trouvait capable de laver le carrelage.

CAS 8. — J. S., homme âgé de 22 ans, chômeur, avait noté de la raideur, du tremblement particulièrement du bras gauche depuis 3 ou 4 ans. Il se rappela avoir eu de la diplopie durant un jour en 1919.

Vu pour la première fois le 9 Janvier 1936, il se plaignit principalement de manquer d'énergie, d'être vite fatigué et de boîter de la jambe gauche. Il avait la voix monotone, explosive; un visage figé, de la rigidité et du tremblement rythmé des extrémités. Il reçut 10 mgr. de sulfate de phenylisopropylamine le matin et à midi. Le 27 Janvier, il dit « qu'il se sentait beaucoup mieux et demanda une nouvelle dose du produit ». On lui donna des pilules inertes, le jour suivant il revint en disant « je n'ai ressenti aucun effet après les dernières pilules ». On lui donna des pilules actives et si ce n'est de fréquentes insomnies et des tremblements, il alla tout à fait bien.

Le 4 Mai il nous écrivit qu'il se sentait plutôt faible, ayant perdu de son poids. On lui donna 25 mgr. de sulfate de phenylisopropylamine et 0 gr. 16 de feuilles de datura trois fois par jour. En une semaine il nota une amélioration de tous ses symptômes et nous dit « Il y a bien longtemps que je ne me suis senti si bien ». Les pilules au sulfate de phenylisopropylamine furent remplacées par des pilules inertes et le malade revint le 16 Mai, se sentant somnolent, exténué et présentant de la diffi-

culté d'élocution. Une prise nouvelle de pilules actives détermina la disparition de ces symptômes.

Le 27 Mai l'omission dans le traitement des feuilles de datura fut suivie en peu de jours par un peu d'exacerbation, de la rigidité et du tremblement, mais on ne nota aucun autre symptôme subjectif.

La dernière fois que ce malade revu la médication combinée avait déterminé chez lui une augmentation de son poids (4 kg 5) et il avait fait quelques réparations à la charpente de sa maison, chose qu'il aurait été incapable de faire auparavant.

Dans le groupe des malades atteints de Parkinsonisme avec artério-sclérose aucun résultat intéressant ne fut obtenu et des signes d'intolérance se sont manifestés assez fréquemment.

Le tableau de la page 58 schématise bien ces résultats.

A la suite du travail de Salomon, dès 1936, Matthews administra le médicament à un groupe de malades atteints d'encéphalite épidémique chronique. Ces malades, au nombre de 20, furent étudiés pendant près d'un an.

Les résultats furent très encourageants, mais l'amélioration fut symptomatique et l'on peut se demander quelle sera sa durée. Pour savoir quelle part d'amélioration revenait au facteur psychique on remplaça chez certains malades les comprimés du produit par des comprimés de lactose inactifs. Au bout de quelques jours les malades accusèrent une aggravation des symptômes, comme dans l'expérience de Salomon. En définitive 75% des malades furent symptomatiquement améliorés par la phénédrine.

Les symptômes améliorés n'étaient pas les mêmes dans chaque cas, mais ils comprenaient la diminution de la rigidité, du tremblement, de la salivation, et des crises oculogyres. En outre il y eut une amélioration intellectuelle et une augmentation de force et d'énergie.

« Le sulfate de phénylisopropylamine augmente les effets du datura, de l'atropine, de l'hyoscine, et il est bon de l'associer à ces drogues dans le traitement du Parkinsonisme post-encéphalitique », conclut aussi Matthews.

Sédallian (Soc. Méd. Hôp. Lyon, Février 1938) a fait deux essais chez des parkinsoniens.

Il a noté dans un premier cas un échec ou tout au-moins une action égale à celle du datura.

Dans un deuxième cas, il s'agissait d'un parkinson à la suite d'une encéphalite datant de 1919. La malade était impotente, rebelle à toute thérapeutique (scopolamine, harmine, datura, belladone).

Avec 5 mgr. de produit par jour, la salivation très abondante a diminué, fait surprenant et qui n'a pas été signalé par les auteurs américains.

Avec 10 mgr., puis 20 mgr. l'ensemble des signes a diminué (tremblement, akinésie, rétropulsion). La malade jusqu'alors incapable de se mouvoir, peut servir ses compagnes à table.

L'action s'est épuisée au bout de un mois $\frac{1}{2}$ mais l'auteur n'a pas essayé de plus fortes doses ou des associations. Il rappelle que cette action du sulfate de phénylisopropylamine dans la maladie de Parkinson vient admirablement confirmer la thèse du Professeur Froment, disant que le traitement de cette maladie doit être un traitement stimulant.

En juin 1938, Davis et Steward ont, à leur tour, étudié 90 cas de maladie de Parkinson dont l'origine encéphalitique fut reconnue 61 fois. L'âge des malades variait entre 15 et 68 ans.

La dose quotidienne fut adaptée à l'âge de chaque sujet. Les malades, avec 130 mm. de mercure ou moins de tension artérielle, reçurent 60 mgr. par jour (30 mgr. à 8 h. et 30 mgr. à midi). Les malades ayant plus de 130 mm. de mercure et quelques vieillards reçurent seulement 40 mgr. par jour, dose maintenue pendant toute l'expérimentation.

En outre, chaque malade qui en était capable, devait rapporter chaque semaine les sensations éprouvées. On prenait en même temps la pression artérielle, on pratiquait l'épreuve de l'écriture. Il ne s'agissait que de malades atteints depuis longtemps et de façon grave.

La majorité des malades nota une diminution de la fatigabilité et de la somnolence, avec une augmentation de l'alerte intellectuelle et une sensation de bien-être. Une malade, grabataire depuis près de deux ans, peut se lever et s'habiller en partie seule.

Si les risques subjectifs furent améliorés dans 66 cas, les risques objectifs ne le furent que dans 53 cas, mais les effets les plus frappants eurent lieu dans les crises que présentaient 53 malades et qui furent réduites en nombre et en durée. L'épreuve du dynamomètre montra une augmentation de la force chez 58 malades.

Soixante-trois malades purent écrire ou dessiner mieux. Sept malades, qui en étaient incapables avant le traitement, furent améliorés par le sulfate de phénédrine.

Le tremblement fut réduit dans 19 cas sur 66 et la rigidité dans 20 cas sur 72.

L'effet sur la tension artérielle fut paradoxal. Le produit l'éleva chez les malades à pression basse et l'abaisse chez les malades à pression élevée.

Un effet synergique fut noté avec l'atropine (ainsi que Myerson, Loman, Danesbeck, l'avaient déjà décrit).

Les auteurs conclurent à l'efficacité du produit dans le Parkinson. Ils font remarquer en outre que l'amélioration est de 73,6 pour cent et que si les résultats ne sont pas toujours aussi frappants qu'avec le groupe de l'atropine, le malade ne devient pas esclave du médicament et n'est pas obligé, comme avec le datura ou la scopolamine, de prendre des doses de plus en plus grandes et ne ressent pas les effets secondaires désagréables des corps du groupe de la belladone.

RESULTATS OBTENUS
SUR 28 CAS DE PARKINSON POST-ENCEPHALITIQUE AVEC LE
SULFATE DE PHENYLISOPROPYLAMINE SEUL OU ASSOCIE
A LA SCOPOLAMINE, LE DATURA.

CAS	AGE	SEXE	Histoire d'encéphalite	Energie et Bien-être	Assouplissement	Force	Tremblement	Rigidité	Crises oculogyrées	Aptitude au travail
1	16	H	?	++	◆◆	++	◆◆	o	◆◆	+
2	27	H	+	+	+	+	++	+	◆◆	+
3	42	F	+	+	+	+	++	+	◆◆	++
4	31	F	o	++	++	++	o	+	◆◆	+
5	19	H	+	++	++	++	◆◆	+	◆◆	++
6	30	F	+	+	+	o	◆◆	+	+	o
7	43	H	o	+	+	+	◆◆	o	+	+
8	28	H	?	+	+	+	o	+	◆◆	+
9	38	F	?	+	+	+	◆◆	+	◆◆	+
10	32	F	+	+	++	+	◆◆	o	◆◆	+
11	30	H	o	+	+	◆◆	+	+	+	o
12	54	H	+	o	o	o	o	o	◆◆	o
13	34	F	+	◆◆	◆◆	o	o	◆◆	◆◆	o
14	47	H	+	+	+	o	◆◆	+	◆◆	+
15	32	H	+	++	+	+	◆◆	+	◆◆	+
16	32	H	+	+	++	+	o	+	◆◆	+
17	37	F	+	++	+	+	++	+	◆◆	+
18	29	H	+	+	+	◆◆	◆◆	+	+	+
19	43	H	+	+	++	+	o	+	◆◆	+
20	27	H	+	++	++	+	o	o	+	o
21	20	H	+	+	++	+	+	+	+	+
22	34	F	o	+	++	+	+	++	◆◆	+
23	31	H	+	+	+	+	+	+	+	+
24	15	H	+	+	++	+	o	+	◆◆	+
25	31	H	o	+	++	+	o	+	◆◆	+
26	28	H	?	◆◆	◆◆	o	◆◆	◆◆	+	+
27	43	H	o	+	++	o	◆◆	o	◆◆	+
28	43	H	o	+	◆◆	o	◆◆	+	◆◆	+
Pourcentage			60 %	96 %	95 %	73 %	44 %	77 %	100 %	79 %

+ indique l'amélioration.
o — l'absence de changement.
◆◆ — l'absence du symptôme.

Action dans les myasthénies graves

Thorner et Yaskin ont essayé le sulfate de phénylisopropylamine dans les myasthénies graves, à la suite de la découverte par H. Edgeworth (myasthénique lui-même) de l'amélioration considérable apportée par l'éphédrine dans ces cas. Depuis, Broathby a rapporté lui aussi 10 à 12 cas améliorés par le sulfate de phénédrine.

Quatre des cinq cas cliniques de Thorner et Yaskin montrèrent une amélioration légère mais persistante avec l'éphédrine ; un certain malaise les empêcha de bénéficier de ce traitement. C'est un essai pour trouver un adjuvant capable d'annuler les effets défavorables de la prostigmine qui conduisit à l'emploi de sulfate de phénylisopropylamine dans les séries de cas rapportés dans ce travail.

Deux des cinq malades reçurent de la prostigmine seule. Les trois autres reçurent de la prostigmine et du sulfate de phénylisopropylamine et montrèrent de l'intolérance. Ils furent alors mis au sulfate de phénylisopropylamine seul. Chez l'un d'eux il y eut de l'insomnie et l'on décida de lui administrer le sulfate de phénylisopropylamine le matin et d'avoir ensuite recours à la prostigmine. L'insomnie ayant été le seul symptôme fâcheux de cette expérimentation, pour le reste très favorable, les auteurs estiment que le sulfate de phénylisopropylamine est un adjuvant utile de la prostigmine dans le traitement de la myasthénie grave.

Nous donnons les deux observations publiées :

CAS 3. — A. W., âgée de 39 ans. Nous notons tout d'abord un ptosis de la paupière gauche survenu en Juillet 1936 alors qu'elle lisait la nuit. Par la suite appa-

raissent de la diplopie et une faiblesse générale. Aucun symptôme bulbaire. Le premier examen ne révéla aucun fait anormal; aux examens postérieurs on trouve du ptosis et des paralysies extraoculaires.

Traitement. — Glycine, 15 gr. par jour pendant deux mois et demi sans bénéfice pour la malade. Le chlorure de potassium (30 gr. par jour) n'apporta aucune amélioration. L'Ephédrine amena quelque amélioration qui ne fut pas notée. Des résultats légèrement meilleurs furent obtenus grâce au sulfate de phenylisopropylamine, 10 mgr. 2 fois par jour. Une amélioration marquée fut notée avec les tablettes de prostigmine, 5 à 8 par jour. Cette malade observa une amélioration subjective et objective quand elle employait une combinaison de prostigmine et de sulfate de phenylisopropylamine. Par la suite l'administration de 10 mgr. de sulfate de phenylisopropylamine seul, 3 fois par jour (en tablettes) donna de meilleurs résultats.

CAS 6. — L. B., âgé de 61 ans. Il y a cinq ans se plaignit de ptosis et de diplopie. Ces symptômes s'aggravèrent avec le temps et de plus de la difficulté d'élocution et une faiblesse générale apparurent.

Il avait reçu de grosses doses de Glycine, mais les symptômes ne furent pas diminués.

L'examen révéla des paralysies extraoculaires, une réaction pupillaire myasthénique, un ptosis bilatéral, des paralysies faciales et une légère parésie du voile du palais. Le pouls était à 160 et la pression sanguine à 190—95.

Traitement. — Le malade se trouva plus fort et fut capable de soulever les deux paupières supérieures suffisamment pour découvrir la pupille, lorsque 1 tablette de prostigmine lui fut administrée toutes les deux heures environ. Comme adjuvant le sulfate de phenylisopropylamine fut donné à la dose de 10 mgr. deux fois par jour. La pression sanguine est actuellement de 120/80 et le pouls de 80 à 90. Le malade est maintenant capable de continuer un train de vie presque normal.

Action dans l'hypotension orthostatique

Les expériences physiologiques avaient montré une augmentation de la pression artérielle. People et Guttman, étudiant systématiquement la pression de leurs malades, mis au sulfate de phénédrine, obtinrent dans 26 cas une augmentation de 24 mm. de mercure.

Towell l'a utilisé pour relever la pression sanguine durant l'anesthésie par voie rachidienne dans 31 cas et a enregistré des variations dans tous les cas sauf un. Long observa que le sulfate de phénylisopropylamine, en tant que vasoconstricteur, a une action particulièrement durable. Selon Davis et Shummay-Davis, les effets de ce produit sont réguliers et constants et sont caractérisés par une augmentation de l'amplitude du pouls et quelquefois du nombre des pulsations. Il a probablement une action plus progressive et un effet sur la pression plus prolongé, et son influence est plus durable que celle des autres sympathicomimétiques. Des effets similaires sur la pression sanguine ont été observés pour quelques cas de maladie de Parkinson. Le chlorure de sodium fut employé empiriquement dans ces cas à cause de son influence possible sur le métabolisme des glandes adrénalinogènes.

P. et L. Davis rapportent deux cas d'hypotension orthostatique où le sulfate de phénylisopropylamine supprime les symptômes d'hypotension orthostatique, en empêchant la pression sanguine de tomber à un niveau au-dessous duquel les symptômes apparaissaient.

CAS 1. — A. L., âgé de 38 ans; depuis quelques années se plaint de faiblesse et de troubles de la vision. Les crises de faiblesse sont plus importantes lorsque le malade

travaille. Son travail nécessitait un changement d'attitudes fréquentes dans une atmosphère à température plutôt élevée. Une fois : du vertige, des nausées et une perte de connaissance suivirent le passage dans la station debout. Ce fut la seule attaque sévère qu'il eut jamais eue. Sa femme lui dit « qu'il était aussi pâle qu'un fantôme ». Cette attaque détermina le malade à aller trouver son médecin. Il dit que pendant son travail il transpirait rarement mais que, s'il passait dans une atmosphère un peu plus chaude, il se trouvait « inondé ». Habituellement, après ces crises de transpiration il se trouvait faible. On ne nota aucun commémoratif de tétanie. Le malade était bien proportionné : hauteur 1 m. 775; poids 77 kg.; sa peau était très sèche. La pression des deux carotides pendant que le malade était assis ou couché ne déterminait pas l'apparition des symptômes dont se plaignait le malade. A l'exception des variations dans la pression sanguine et le pouls, l'examen était négatif. Les examens de sang (numération, taux de l'hémoglobine, examens pour dépistage de syphilis) étaient négatifs. On donna 10 gr. de chlorure de sodium par jour en pilules kératinisées de 1 gr. Une semaine après, la pression sanguine et le pouls ne présentait aucune variation, quoique le malade se sentit amélioré. Dans les douze jours qui suivirent, on donna au malade, en même temps que le chlorure de sodium, 20 mgr. de sulfate de phénylisopropylamine le matin une heure avant le lever, et 15 mgr. une fois à midi. Il dit alors que jamais il ne s'était senti aussi bien et que tous les symptômes avaient disparu, si ce n'est la transpiration qui cependant était moins intense. La pression sanguine diminuait toujours lorsqu'il se mettait debout mais les chiffres observés étaient inférieurs à ceux qu'on notait avant le traitement par le sulfate de phénylisopropylamine.

Dans une consultation récente le malade nous dit qu'il a augmenté la dose. Il trouva qu'en prenant 2 fois 10 mgr. de plus de sulfate de phénylisopropylamine à quatre heures il se sentait plus à l'aise.

	Pression sanguine en mm. de mercure						Nombre de pulsations par minute		
	couché		assis		debout				
	Systole	Diastole	Systole	Diastole	Systole	Diastole	Couché	Assis	Debout
1er Examen	110	60	88	58	55	?	68	69	80
Après Chlorure de Sod.	112	68	85	58	54	10?	66	74	85
Après médicament ...	126	74	102	64	83	40	96	93	100

La seconde observation publiée dans le travail de P. et M. Davis est à peu près superposable à la précédente. Le résultat obtenu avec le sulfate de phénylisapropylamine fut excellent ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

	Pression sanguine en mm. de mercure						Nombre de pulsations par minute		
	couché		assis		debout				
	Systole	Diastole	Systole	Diastole	Systole	Diastole	Couché	Assis	Debout
1er Examen	96	60	88	58	55	?	68	69	80
Après chlorure de Sod.	100	68	85	58	54	10?	66	74	85
Après médicament ...	126	74	102	64	83	40	96	93	100

On peut encore citer les essais de Korns et Randall qui ont publié une observation favorable d'hypotension orthostatique améliorée par le sulfate de phénédrine (1937).

Action sur le tube digestif

Nous n'insisterons guère sur cette indication dans ce travail consacré surtout à l'action de stimulation cérébrale du sulfate de phénédrine.

Pour être complet, nous signalerons cependant les travaux de Myerson et Ritvo (1936), ceux de Rosenberg, Marcus et Allès (1938).

Pour ces auteurs le sulfate de phénylisopropylamine présente un grand intérêt pour diminuer ou supprimer le spasme gastrique ou intestinal.

Cet effet s'observe lorsque le spasme est dû à une cause quelconque, émotion, affection organique du tube digestif ou bien s'il s'agit d'un spasme réflexe lié à une affection d'une partie quelconque du corps.

Le produit facilite l'étude radiologique du tube digestif et permet une discrimination entre lésions organiques et troubles fonctionnels.

L'action est presque immédiate et ses effets secondaires notables.

Cliniquement le sulfate de phénédrine agit bien dans la colique spastique, le spasme pylorique.

Une autre indication du sulfate de phénylisopropylamine a été proposée, celle du mal de mer, par J. Hill (1937). Hill sur 100 malades atteints du mal de mer, comprenant 82 femmes et 18 hommes, a noté des résultats favorables dans 39 cas, douteux dans 40, mauvais dans 21.

Le sulfate de phénylisopropylamine, quand il agit, a une action sur le spasme gastrique qui joue un grand rôle dans le déterminisme du mal de mer. Il semble préférable aux barbituriques, mais il agit surtout chez les malades qui sont vagotoniques.

Contrindications

Il résulte des expériences physiologiques et cliniques que le sulfate de phénédrine est contre-indiqué dans les cas de :

- a) Idiosyncrasies aux petites doses du médicament ou dès l'apparition de symptômes alarmants (précaution commune à tous les agents de la chimiothérapie).
- b) Hypertension (on se souviendra que l'atropine, le datura, la scopolamine augmentent ses effets hypertenseurs). Formes sévères d'instabilité vaso-motrice et fortes variations quotidiennes de la pression sanguine et du pouls. Certaines formes d'affections cardiaques et vasculaires, notamment les coronarites et les atteintes séniles.
- c) Etats d'excitation maniaque ; tendance à l'hyperactivité physique (telle qu'on l'observe chez les déprimés agités) au suicide, aux crises convulsives ; grosse tendance anxieuse ; excitation antérieure telle qu'on l'observe dans la démence précoce catatonique ; épilepsie ; déficience mentale ; insomnie.
- d) Anorexie ; états de dénutrition et de faiblesse en rapport avec une diminution de la résistance physique.

Accoutumance

Certains auteurs, tels que Prinzmetal et Bloomberg ont donné le produit à dose quotidienne pendant 14 mois, Myerson pendant 6 mois et Nathanson pendant 4 mois sans incident ni diminution de l'activité.

Comme de telles doses ne sont, la plupart du temps, administrées qu'à des malades chroniques et qui restent soit à l'hôpital soit sous surveillance médicale étroite, il est facile de suivre l'effet des doses prolongées sur chaque malade et, en cas d'alerte, d'arrêter la médication.

Pour le sujet à qui le produit n'est donné que de façon temporaire pour surmonter une dépression passagère, par exemple, la question ne se pose pas.

On se souviendra cependant que certains malades, trouvant dans la drogue une sensation de bien-être, d'euphorie, risquent de prendre l'habitude d'un usage quotidien qui peut ne pas être sans inconvénient (Reifenstein et Davidoff).

En général, il ne semble pas qu'il y ait accoutumance nette au sulfate de phénédrine.

Dosage — Surdosage

Jusqu'à ce que l'action du sulfate de phénylisopropylamine sur le système nerveux soit complètement étudiée, la question du dosage reste délicate.

L'équilibre entre le système sympathique et le système parasympathique se fait de façon très variable suivant les individus. C'est pourquoi, comme nous l'avons déjà signalé au chapitre de l'anxiété, tout médicament sympathicométrique peut avoir des effets imprévisibles, sauf évidemment dans les grandes lignes, selon l'état du système neurovégétatif sur lequel il est appelé à agir.

Aux Etats-Unis et en Angleterre, les comprimés vendus au public sont dosés à 5 mgr. Il nous semble que la dose de 3 mgr. serait plus judicieuse. Elle est suffisante pour tâter la tolérance du sujet et s'il a tendance à forcer le nombre des comprimés qui lui ont été prescrits, cette initiative souvent intempestive de surdosage aura beaucoup moins d'importance.

- 1°) Chez les sujets normaux présentant une dépression passagère, de la fatigue, ayant à fournir un effort momentané intellectuel ou physique plus important, la dose sera 3 à 12 mgr. par jour à prendre le matin ou dans le début de l'après-midi (afin d'éviter une insomnie médicamenteuse toujours possible).
- 2°) Dans la narcolepsie la dose précisée par les auteurs américains et anglais est de 10 mgr. en une fois ou de 30 mgr. en trois fois de sulfate de phénédrine.
- 3°) Dans la maladie de Parkinson post-encéphalitique la dose moyenne est de 10 à 20 mgr. en trois ou

quatre fois chaque jour (mais des doses atteignant 100 mgr. et plus ont été administrées sans inconvénient).

4°) Dans les états dépressifs et asthéniques, la dose varie entre 3 mgr. et 20 mgr., selon l'état du patient.

Les risques du surdosage sont : la dilatation pupillaire, l'insomnie, l'incapacité de relâchement. La réduction du dosage est habituellement suffisante, mais si cela est nécessaire, ces symptômes peuvent être arrêtés par des sédatifs doux, comme les barbiturates.

On préviendra en outre le malade que la stimulation obtenue par un usage constant et non contrôlé peut le conduire à un état de surexcitation nerveuse et physique non compensée par un sommeil suffisant.

A notre avis, les malades prenant du médicament de façon discontinue et à dose moyenne peuvent le faire sans aucun risque (en dehors des contrindications énumérées plus haut).

Les malades appelés à en prendre de façon continue et sous surveillance médicale doivent recevoir de petites doses au début et, selon la méthode ondulatoire (Larcher), n'arriver à la dose thérapeutique que par palier, ne pas s'y maintenir longtemps, diminuer la dose, puis revenir à la dose thérapeutique et ainsi de suite.

Cette méthode permet d'éviter à la fois les incidents d'intolérance chez un malade qui n'est jamais saturé par le produit, et l'accoutumance, permettant ainsi d'employer le sulfate de phénédrine aussi longtemps qu'il est nécessaire.

CONCLUSIONS

- 1°) Le sulfate de Béta-phénylisopropylamine, découvert en 1931, introduit en thérapeutique en 1933, a fait l'objet de nombreux travaux pharmacodynamique et cliniques qui ont précisé son atoxicité, ses indications et ses contrindications, sa posologie.
- 2°) Aux doses thérapeutiques, ce corps peut être considéré comme ne présentant aucune toxicité. La marge de sécurité est très grande. Les incidents signalés n'ont jamais eu de suite fâcheuse.
- 3°) Le trait commun à la majorité des affections améliorées par le médicament est la présence d'une asthénie physique ou nerveuse. Le produit s'est révélé nettement euphorisant.
- 4°) Chez les sujets normaux, se plaignant de fatigue intellectuelle ou physique, il apporte une sensation de bien-être, facilite l'action et le travail.
- 5°) Chez les malades mentaux, les résultats sont en général très favorables, sauf chez les déprimés profonds avec anxiété. Il facilite la guérison du malade par l'aide apportée à la psychothérapie.
- 6°) Chez les narcoleptiques, les parkinsoniens post-encéphalitiques, soit seul, soit employé avec l'atropine, le datura, l'hyoscyamine, le médicament s'est révélé très actif.
- 7°) Des observations de myasthénie grave, d'hypotension orthostatique, favorablement influencées, ont été publiées.

- 8°) Le médicament a été utilisé avec succès dans les spasmes gastro-intestinaux et dans le mal de mer.
- 9°) La posologie moyenne est de 3 à 20 ou 30 mgr. par jour. Elle est variable avec les sujets. Le surdosage est indiqué par la dilatation pupillaire, l'insomnie.

Les malades mis au traitement doivent être avertis des inconvénients d'un usage abusif du produit et de l'intérêt du contrôle médical. Les malades mis au traitement continu et les malades mentaux doivent être gardés sous un contrôle médical strict.

BIBLIOGRAPHIE

- PINESS, MILLER, ALLES. — Clinical Observations on Phenyl-aminoethanol Sulfate.
J. A. M. A. — 94 : 790, 1930.
- W. H. HARTUNG & J. C. MUNCH. — Aminoalcohols — VI — The preparation and pharmacodynamic activity of four isomeric phenylpropylamines.
Journal of American Chem. Soc. 1931 — 53 : 1875.
- PRINZMETAL & BLOOMBERG. — Treatment of Narcolepsy.
J. A. M. A. 1935 — 105 : 2051.
- S. A. PEOPLES & E. GUTTMAN. — Hypertension produced by Benzedrine. — Its psychological accompaniments.
Lancet, May 16, 1936 — 1 : 1107.
- E. DAVIDOFF. — A clinical study. — Self Absorbed Catatonic Patients.
Psychiatric Quarterly, 1936 — 10 : 652.
- A. MYERSON. — Effects on Mood and Fatigue in Normal and Neurotic Persons.
Arch. of Neurol. et Psych., 1936. — 36 : 816.
- E. GUTTMANN. — Effects in depressive states.
Journal of Mental Sciences, 1936. — 82 : 816.
- SAARGANT & BLACKBURN. — The effects on Intelligence Scores.
Lancet, Dec. 12, 1936. — 2 : 1385.
- E. W. ANDERSON and W. C. SCOTT. — Cardiovascular effects.
Lancet, Dec. 19, 1936. — 2 : 1461.
- MYERSON & RITVO. — Value in Spasm of the Gastro-Intestinal Tract.
J. A. M. A., 1936. — 107 : 24.
- MYERSON, LOMAN, DAMESHEK. — Physiological effects and its relationship to other drugs affecting the Autonomic System.
American J. of Med. Sciences, 1936. — 192 : 560.

- N. NATHANSON. — Action cérébrale de Beta-aminopropylbenzène.
J. A. M. A., 1937. Febr. 13. — 108 : 528.
- DAVIS and SHUMMAY-Davis. — Orthostatic Hypotension.
J. A. M. A. 1937. — 108 : 1247.
- SALOMON, MITCHELL & PRINZMETAL. — Le parkinsonisme post-encéphalitique.
J. A. M. A., 22 Mai 1937, p. 1765.
- E. DAVIDOFF & REIFENSTEIN. — Action stimulante.
J. A. M. A., 22 Mai 1937, p. 1770.
- L. GUTTMAN & W. SARGANT. — Observations.
British Med. Journal, 15 Mai 1937. — p. 1013.
- Jacques DELMOND et René VERCIER. — (Travail de l'Hôpital Henri Rousselle, Directeur D¹ Genil-Perrin). — Effets stimulants dans la fatigue nerveuse et l'hypétonie végétative.
Annales Médico-psychologiques, 1937. — XV^e sér. T. 11, N^o 2, p. 323.
- WILBUR, MAC LEAN, ALLEN. — Etude de sujets présentant un état d'épuisement chronique, de dépression, de psycho-nevrose.
J. A. M. A. — 14 Août 1937. — V. 109, N^o 7, p. 549.
- Ph. PAGNIEZ. — Effets et Indications des sels de benzedrine.
La Presse Médicale. — 21 Août 1937, p. 1205.
- Ivor J. DAVIES. — Revue des Propriétés toxiques.
British. Med. Journal, 25 Sept. 1937. — 4003, p. 165.
- John HILL. — Emploi dans le mal de mer.
British. Med. Journal, 4 Dec. 1937. — 4013, p. 1109.
- SCHUBE, P. G. RASKIN and CAMPBELL. — The effects on the Hematopoietic System.
New Engl. J. Med. — 1937. — 216 : 922.
- SCHUBE, RITVO, MYERSON, LAMBERT. — Human Autonomic Pharmacology IV. — Effects on the Gallblader.
New Engl. J. Med., 1937. — 216 : 694.
- THORNER and Yaskin. — The treatment of Myasthenia Gravis.
American J. of Med. Sciences, 1937. — 194 : 411.
- H. M. KORNS & W. L. RANDALL. — Orthostatic Hypotension. — Report of a case.
American Heart Journal, 1937. — 13 : 114.
- M. J. SCHAPIRO. — Treatment of Narcolepsy.
Minn. Med., 1937. — 20 : 28.
- WILBUR, MAC LEAN & ALLEN. — Clinical Observations.
Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 1937. — 12 : 97.

- OSINADI & DIRNER. — Action pharmacodynamique de p-phenylisopropylamine.
Orvosi Hetilap, 1^{er} Janvier 1938, T. 82, N° 1.
- VAUD. — Effets des doses toxiques chez l'homme.
J. M. A., 1938, Jan 15. — Ns 3, Vol. 110, p. 206.
- WOLLEY. — Effets cliniques sur les sujets retardés mentaux.
Psychol. Quarter., Janvier 1938.
- P. SEDALLIAN. — Essai sur l'emploi du sulfate de benzedrine.
Soc. Méd. des Hôp. de Lyon. — Séance du 22 Févr. 1938.
- REITMANN. — Effets thérapeutiques.
Orvosi Hetilap, 19 Février 1938, N° 8.
- BOYD. — Action sur l'intestin et l'utérus.
American J. of Med. Sciences. — 1938. — 195 : 445.
- MATHEWS. — Traitement symptomatique de l'encéphalite chronique.
J. A. M. A., 1938. — 195 : 448.
- REIFENSTEIN & DAVIDOFF. — Traitement des psychoses alcooliques.
J. A. M. A., 1938. May 28th. — 110 : 1811.
- DAVIS & STEWART. — Emploi dans le parkinsonisme post-encéphalitique.
J. A. M. A., 4 Juin 1938. — N° 23, p. 1890.
- ROSENBERG, MARCUS, ALLEN. — Traitement du côlon spastique et étude pharmacologique de l'action sur le tube intestinal.
J. A. M. A. — 11 Juin 1938. — N° 24, p. 1994.
- ANDERSON. — Nouvelles observations.
British Med. Journal. — 9 Juillet 1938. — 4044, p. 60.
- LEHOCZY. — Action dans des conditions normales pathologiques.
Klinische Wochenschrift. — 16 Juillet 1938, N° 29.
- DRESSLER. — Traitement du parkinsonisme post-encéphalitique.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift. — An. 68, N° 36, p. 1031. — 3. Sept. 1938.
- STORZ. — Activité de la Benzedrine-phényl-alkylamine.
Klinische Wochenschrift. — 10. Sept. 1938. — N° 37, p. 1280.
- DISERTORI. — Sur l'action du sulfate de bétaphénylosopropylamine, associé au traitement par la belladone dans l'encéphalite léthargique chronique.
Il policlinico. — An. 45. — N° 39, 26 Sept. 1938, p. 1768.

TABLE DES MATIÈRES

	pages
Avant-Propos	11
Historique	13
Etude pharmacodynamique	15
Réactions physiologiques	18
Tolérance	19
Etude clinique	25
Action sur les Sujets normaux	26
— sur les Malades mentaux	32
— dans les Narcolepsies	48
— dans la Maladie de Parkinson	52
— dans les Myasthénies graves	59
— dans l'Hypotension orthostatique	61
— sur le Tube digestif	64
Contrindications	65
Dosage — Surdosage	67
Conclusions	69
Bibliographie	71

IMPRIMERIE ET ÉDITION DES DERNIÈRES NOUVELLES DE COLMAR
